



Universidad del País Vasco    Euskal Herriko Unibertsitatea

**ENSAYO CLÍNICO DEL USO DE DEXAMETASONA  
FRENTE A PREDNISONA/PREDNISOLONA EN CRISIS  
ASMÁTICAS ATENDIDAS EN UN SERVICIO DE  
URGENCIAS DE PEDIATRÍA**

**Natalia Marta Paniagua Calzón**

**TESIS DOCTORAL**

**Leioa 2017**

*A mis padres y hermano, por su ejemplo y guía, por ser mi refugio*

*A Alberto, el mejor compañero de viaje*

## ***AGRADECIMIENTOS***

El capítulo de agradecimientos ha de comenzar con el director de la tesis, el Dr. D. Javier Benito Fernández, quien confió en mí hace ya algunos años y me permitió formar parte de su extraordinario equipo, mostrándome continuamente con su ejemplo el camino del buen trabajo y la superación constante en el quehacer diario.

Al profesor Dr. D. Santiago Mintegi Raso, maestro de la investigación, sin cuyo impulso y ayuda no hubiera sido posible el desarrollo de éste y de otros muchos trabajos.

No puedo olvidar a todos los miembros del Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Cruces, componentes de esa gran familia de la que formamos parte día a día, y en la cual cada uno aporta un poco de sí mismo, siendo muchos de ellos más que compañeros de trabajo.

A los Médicos Internos Residentes que participan o han participado en este trabajo: Rebeca López, Natalia Muñoz y Miriam Tamés.

Por último mencionar a Eunáte Arana, Nuria Zazo, Natale Imaz, Maite Solís, Ainara López y Alina Ahtamon, integrantes de la Unidad de Epidemiología Clínica y Soporte Metodológico del Instituto de Investigación Biocruces, Hospital Universitario Cruces, base y apoyo en el desarrollo de este trabajo.

## **ABREVIATURAS:**

- AA: Acontecimiento adverso
- AAG: Acontecimiento Adverso Grave
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- BPC: Buena Práctica Clínica
- CI: Consentimiento informado
- CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica
- CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono
- CRD: Cuaderno de recogida de datos
- e-CRD: Cuaderno de recogida de datos electrónico
- EtCO<sub>2</sub>: CO<sub>2</sub> en final de espiración
- FC: Frecuencia cardiaca
- FiO<sub>2</sub>: Fracción inspiratoria de oxígeno
- FR: Frecuencia respiratoria
- GN: Gafas nasales
- ICH: Internacional Conference of Harmonization
- IgE: Inmunoglobulina E
- IP: Investigador Principal
- kg: kilogramo
- Lpm: Litros por minuto
- MDI: Inhalador presurizado con cámara espaciadora
- µg: Microgramos
- mg: Miligramos
- mmHg: Milímetros de mercurio
- mmol/L: Milimoles por litro
- NG: nivel de gravedad
- OAFCN: Oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales
- O<sub>2</sub>: Oxígeno
- PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de O<sub>2</sub>
- PEF: Pico flujo espiratorio

- PS: Pulmonary score
- RA: Reacción Adversa
- RAG: Reacción Adversa Grave
- RAGI: Reacción Adversa Grave Inesperada
- rpm: Respiraciones por minuto
- SatO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno
- SEUP: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría
- SUP: Servicio de Urgencias de Pediatría
- T<sup>a</sup>: Temperatura
- TEP: Triángulo de evaluación pediátrica
- UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
- UEC-AI
- UO: Unidad de Observación

## *ÍNDICE*

## **1. INTRODUCCIÓN**

*1.1. El asma a lo largo de la historia*

*1.2. Definición*

*1.3. Epidemiología del asma*

*1.3.1. Prevalencia*

*1.3.2. Gasto sanitario*

*1.3.3. Mortalidad*

*1.3.4. Crisis asmáticas en Urgencias de Pediatría/SUP*

*1.3.4.1. Prevalencia*

*1.3.4.2. Patrón estacional*

*1.4. Etiopatogenia: genes y ambiente*

*1.4.1. Genética*

*1.4.2. Interacción genes-ambiente*

*1.4.3. Factores ambientales*

*1.4.4. Otros factores*

*1.5. Diagnóstico y diagnóstico diferencial de crisis asmáticas en Urgencias*

*1.6. Valoración de la gravedad de la crisis asmática en Urgencias*

*1.6.1. Triage y triángulo de evaluación pediátrica*

*1.6.2. Escalas clínicas de valoración y saturación de oxígeno*

*1.6.3. Anamnesis*

*1.7. Pruebas complementarias*

*1.7.1. Determinación de gasometría y capnografía no invasiva*

*1.7.2. Radiografía de tórax*

*1.8. Manejo de la crisis asmática en urgencias*

*1.9. Tratamiento farmacológico de las crisis asmáticas en Urgencias*

- 1.9.1. *Oxigenoterapia*
- 1.9.2. *Agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos inhalados de acción corta*
- 1.9.3. *Bromuro de ipratropio*
- 1.9.4. *Sulfato de magnesio*
- 1.9.5. *Corticoides inhalados*
- 1.9.6. *Otros tratamientos*
  - 1.9.6.1. *Adrenalina*
  - 1.9.6.2. *Heliox*
  - 1.9.6.3. *Antagonistas de leucotrienos*
  - 1.9.6.4. *Antibióticos*
  - 1.9.6.5. *Teofilinas*
- 1.10. *Importancia del tratamiento corticoideo en las crisis asmáticas*
- 1.11. *Fisiopatología de la inflamación en el asma y mecanismos de acción de los corticoides*
- 1.12. *Farmacocinética y farmacodinamia de los corticoides*
- 1.13. *Opciones terapéuticas corticoideas en el tratamiento de las crisis asmáticas*
- 1.14. *Morbilidad a corto plazo tras la visita a Urgencias*
  - 1.14.1. *Persistencia de síntomas*
  - 1.14.2. *Calidad de vida*

## **2. JUSTIFICACIÓN**

## **3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

## **4. MATERIAL Y MÉTODO**

### **4.1. Tipo de estudio y escenario clínico**

### **4.2. Diseño del ensayo clínico**

- a) *Elaboración del protocolo del estudio y tramitación de aprobaciones*
- b) *Riesgos y beneficios, conocidos y potenciales, de dexametasona*
- c) *Descripción de la población de estudio*
- d) *Criterios de inclusión y exclusión*
- e) *Criterio de retirada de los sujetos y procedimientos*
- f) *Consentimientos informados*
- g) *Proceso de aleatorización*
- h) *Medidas para evitar o minimizar sesgos*
- i) *Difusión del ensayo clínico*

#### **4.3. Desarrollo del ensayo clínico**

- a) *Definición de Inicio de Ensayo*
- b) *Manejo de crisis asmáticas y descripción de los dos brazos de aleatorización*
- c) *Circuito de la medicación*
- d) *Variables primaria y secundarias*
- e) *Métodos de medida*
- f) *Notificación*
- g) *Procedimientos para monitorizar el cumplimiento del sujeto*
- h) *Definición de Fin de Ensayo*

#### **4.4. Evaluación de la seguridad**

- a) *Definiciones*
- b) *Criterios de imputabilidad*
- c) *Manejo de los acontecimientos y reacciones adversas*
- d) *Procedimientos para la notificación de RAG*
- e) *Notificación expeditiva de RAGI a Autoridades Sanitarias/CEIC*

#### **4.5. Gestión de datos y análisis estadístico**

- a) *Verificación de datos fuente y tratamiento de datos*
- b) *Análisis de datos y pruebas estadísticas*
- c) *Cálculo del tamaño muestral*

#### **4.6. Consideraciones éticas**

- a) *Consideraciones generales*
- b) *Información a los sujetos y consentimiento informado*
- c) *Confidencialidad*
- d) *Cumplimiento del protocolo*
- e) *Conservación de los archivos*

#### **4.7. Financiación y seguros**

### **5. RESULTADOS**

#### **5.1. Epidemiología**

#### **5.2. Características basales de pacientes incluidos**

#### **5.3. Resultados en relación con el objetivo principal**

- a) *Variable principal en la población de estudio*
- b) *Variable principal en diferentes subgrupos de interés clínico*

#### **5.4. Resultados en relación con los objetivos secundarios**

##### **5.4.1. Objetivos secundarios:**

- a) *Calidad de vida*
- b) *Ingresos hospitalarios, re-consultas (en SUP y AP) y absentismo (escolar y laboral) durante los 15 días de seguimiento*
- c) *Adherencia, tolerancia y satisfacción parental a los 7 días.*

##### **5.4.2. Análisis de costes de ambas pautas de tratamiento corticoideo**

##### **5.4.3. Factores de riesgo de persistencia de síntomas a los 7 días**

- a) *Características basales de la población global de estudio*

*b) Factores de riesgo de persistencia de síntomas*

*c) Correlación entre parámetros de morbilidad al séptimo día*

## **6. DISCUSIÓN**

### **6.1 Elección de la variable principal**

### **6.2. Discusión en relación con el objetivo principal**

**a) Variable principal en la población de estudio**

**b) Variable principal en diferentes subgrupos de interés clínico**

**c) Seguridad y eventos adversos**

### **6.3. Discusión en relación con los objetivos secundarios**

**a) Calidad de vida a los 7 día**

**b) Ingresos hospitalarios, re- consultas (en SUP y AP) y absentismo (escolar y laboral) durante los 15 días de seguimiento**

**c) Adherencia, tolerancia y satisfacción parental a los 7 días.**

### **6.4. Análisis de costes de ambas pautas de tratamiento corticoideo**

### **6.5. Factores de riesgo de persistencia de síntomas a los 7 días**

## **7. LIMITACIONES**

## **8. CONCLUSIONES**

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

## **10. ANEXOS**

**10.1. Procedimiento de elaboración de dexametasona suspensión 1mg/ml**

**10.2. Ficha técnica de dexametasona**

**10.3. Ficha técnica de prednisona**

**10.4. Cuaderno de recogida de datos**

**10.5. Consentimientos informados**

## **1. INTRODUCCIÓN**

La medicina ha evolucionado de forma paralela al ser humano a lo largo de los siglos. Así, el concepto de enfermedad ha sido interpretado desde visiones animistas, concepciones filosóficas, mediaciones divinas... hasta llegar al modelo actual de enfoque bio-psico-social.

El asma es un ejemplo de dicha evolución. Esta dolencia ha acompañado al ser humano durante toda su historia, con repercusión en la vida de los pacientes tal y como aparece en el primer tratado sobre esta enfermedad, escrito por Maimónides en el siglo XII, o en los actuales informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La forma de afrontar esta patología ha sido muy variada y debe ser considerada teniendo en cuenta las distintas culturas y momentos históricos que enriquecen la evolución del ser humano. Desde las recomendaciones del Papiro de Ebers en el Egipto de los faraones, pasando por remedios chamánicos, vapores y cigarrillos medicinales, hasta los modernos tratamientos, fruto del método científico, difundidos actualmente en las guías de práctica clínica.

Los corticoides representan uno de las grandes aportaciones históricas a la terapéutica médica. Gracias a sus propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antialérgicas, han sido y son esenciales en el manejo de múltiples patologías, entre ellas el asma. Su historia se remonta al año 1855, cuando el médico inglés Thomas Addison publica una monografía titulada *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsule*, en la que describe por primera vez casos de pacientes afectados de “*un estado de languidez y debilidad, desfallecimiento del corazón y un cambio peculiar en la piel*” que evolucionaban inevitablemente a la muerte y lo atribuye a una insuficiencia suprarrenal. Las autopsias mostraban alteraciones en dichas glándulas que hicieron pensar que el déficit de una sustancia secretada por ellas produjera tal sintomatología. En las décadas siguientes, varios médicos experimentaron con extractos de la corteza suprarrenal para

tratar dicha enfermedad. En 1935, E. C. Kendall y sus colaboradores, aislaron seis sustancias desconocidas, a partir de las glándulas suprarrenales del buey, una de ellas denominada entonces como “compuesto E”, de fórmula determinada. El objetivo inicial era el tratamiento de la enfermedad de Addison, pero pronto se adivinaron otras aplicaciones, y empezó una gran investigación. En 1950, los doctores Kendall y Hench fueron galardonados con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina, compartiendo el galardón con el doctor Reichstein, quien había aislado simultáneamente las hormonas del córtex renal y descrito sus funciones. La cortisona fue producida por primera vez de forma sintética por el laboratorio Merck, abriendo un camino nuevo de opciones terapéuticas para numerosas patologías, entre ellas el asma. [1]

El primer uso de corticoides en el asma fue en 1956, en un ensayo clínico con cortisona [2]. Posteriormente, con el desarrollo de principios activos con menor o ninguna actividad mineralcorticoide, como prednisona/prednisolona y dexametasona, aumentó el interés, de manera exponencial, por estas opciones terapéuticas [1].

Actualmente los corticoides son un pilar del tratamiento del asma, de forma aguda para el manejo de las exacerbaciones y de forma crónica para el control de la inflamación.

Así, el tratamiento del asma ha dejado atrás su naturaleza empírica, pero afronta nuevos retos como minimizar la repercusión de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes y el control definitivo de la inflamación de la vía aérea.

A pesar de todos los avances que se han llevado a cabo en la historia reciente de esta patología, aún queda mucho camino por recorrer para comprenderla en toda su magnitud, porque como afirmó el gran maestro judío del siglo XVIII, Rabbi Levi Yitzhak de Berdichev: *“por muchas páginas que lea el estudioso, nunca debe olvidar que no ha alcanzado a leer aún la mismísima primera página”*.

## **HISTORIA DEL ASMA**

Desde tiempos inmemoriales, enfermedades como el asma, u otras como la epilepsia, han atraído gran atención por su forma dramática de presentación. La descripción de los signos y síntomas de asma ha sido recogida en diferentes culturas a través de la narración histórica y herencia lingüística, de generación en generación. [3, 4]

### ***ASMA EN LAS CIVILIZACIONES ANTIGUAS***

En 1873, George Moritz Ebers (1837-1898), egiptólogo alemán, compra en Egipto un antiguo papiro, descubierto por Edwin Smith once años antes entre los restos de una momia en la tumba de Assasif, en Luxor. Dicho papiro, escrito en hierático, data de 1550 a.C., y es considerado uno de los más antiguos tratados médicos conocidos. Existen controversias sobre su fecha, dado que existen referencias a la época de la Primera Dinastía, sobre el 3400 a.C. Actualmente se conserva en la biblioteca universitaria de Leipzig. A lo largo de sus más de 20 metros de longitud se describen hasta mil procedimientos y recetas para diversas dolencias tales como hepatitis, epilepsia, gonorrea, y, por supuesto, síntomas respiratorios (tos, expectoración y sibilancias), aunque sin definir ninguna enfermedad respiratoria como tal. Se citan más de 700 sustancias, extraídas en su mayor parte del reino vegetal. Respecto a los síntomas respiratorios se detalla un tratamiento que consistía en una mezcla de hierbas calentada sobre un ladrillo, cuyas emanaciones debían ser inhalados por el paciente. Se trataba de un extracto de beleño (*Hyoscyamus muticus*), planta venenosa que abunda en el Mediterráneo y de la que se obtiene la hiosciamina o escopolamina (alcaloide con acción parasimpaticolítica intensa que inhibe los receptores muscarínicos). [4-6]

En la cultura babilónica, el texto “El Mishnah” del Talmud, escrito en arameo y traducido al hebreo, hace referencia a la dificultad respiratoria con la siguiente aseveración: “la corta respiración provoca la partida o sea la muerte” (*ruah kezarit ba’ah alaw*). [4]

Sin embargo, el término asma no aparece en la historia hasta la llegada de la cultura griega. Deriva del verbo *aazein*: “exhalar con la boca abierta o jadear”. En La Ilíada, poema épico griego atribuido a Homero (s. VIII a.C.), la expresión asma (*âsthma ἄσθμα*) aparece por primera vez en lo que a literatura se refiere. En dos ocasiones los héroes homéricos sufren de asma, por un lado, tras soportar un fuerte golpe en el cuello, y por otro, en un momento de enorme desgaste físico. En ambos casos, el asma se acompaña de sudor y consiste en incapacidad para respirar. [3, 7]

El texto más antiguo donde se encuentra por primera vez la palabra asma como término médico es el “Corpus Hippocraticum” de Hipócrates (Cos 460 aC, Tesalia 370 aC). Sin embargo, dicho término, que aparece hasta en 9 ocasiones, hace referencia a un síntoma, el jadeo, y no a una entidad clínica. Hipócrates refiere que los espasmos vinculados al asma eran más frecuentes entre los pescadores, sastres y trabajadores del metal. En sus ensayos sobre la influencia del clima sobre la salud, determina que tanto el asma como la epilepsia son frecuentes en la infancia y ambas son consideradas como visitas divinas. También sugirió la posibilidad de una condición hereditaria. [4, 7, 8]

La primera y más completa descripción clínica reconocida de una crisis de asma en la Antigüedad fue hecha por Arataeus de Capadocia en el siglo I d.C. Es el primero que define al asma como una enfermedad, poniendo énfasis en las sibilancias, en la tos seca e improductiva y en la imposibilidad de dormir acostados. Asocia el término ortopnea con el de asma: “*los pulmones sufren y las partes del cuerpo que ayudan a respirar se compadecen con ellos*”. Describió la respiración rápida y ruidosa de los asmáticos y la

ansiedad y el miedo que esta enfermedad provoca: “*buscan ansiosamente los lugares abiertos ya que ninguna casa parece adecuada para su respiración*”. Sin embargo, sus precisas observaciones clínicas permanecieron olvidadas durante siglos mientras la medicina estuvo bajo la influencia de Galeno. Hubo que esperar hasta 1552 para que los escritos griegos, en dialecto jónico, de Arataeus fueron descubiertos en Venecia y traducidos al latín. [4, 7, 9]

Por su parte, Galeno (Pérgamo, 129- Roma, 201/216 d.C.) construyó un formidable cuerpo de doctrina médica y contribuyó fundamentalmente a la comprensión del sistema nervioso, sin embargo, su interpretación de la función del corazón y de los pulmones no fue tan fidedigna. Para Galeno, el corazón era el fuego abrasador que calentaba el cuerpo y la respiración introducía aire fresco que enfriaba este fuego abrasador, instilando *pneuma* o espíritu vital dentro de la sangre. Atribuyó el origen de la disnea a una disfunción de los músculos respiratorios y precisó las palabras de Hipócrates sugiriendo que el asma era una «*enfermedad que se caracteriza por presentar una respiración acelerada, corta y ruidosa, es decir, dificultad respiratoria, pero sin la presencia de fiebre*» y propuso tratarlo con sangre de búho mezclada con vino. [10, 11]

Otra contribución importante fue la de Paulus Aegimetri (siglo VII d.C.), médico bizantino de Alejandría. Supuso que “el humor espeso y viscoso” era el responsable de obstruir el paso de aire dentro de los pulmones, considerando erróneas las ideas que se tenían en esa época acerca de la anatomía de los pulmones.

Los conceptos hipocráticos no fueron modificados hasta el año 25 d.C. por Cornelius Celsus, introduciendo una clasificación de acuerdo con el trabajo respiratorio, en donde se menciona también la palabra disnea (*dys*, difícil, *pnoea*, respiración), refiriéndose a la dificultad para respirar moderada; el siguiente nivel de dificultad respiratoria incluía al

paciente que no puede respirar sin hacer un sonido con la garganta. Cuando era necesario que el paciente se mantuviera con el cuello rígido para respirar se denominaba orthopnea.

En la cultura china se conocía el asma como *xiaochuan*, literalmente “respiración silbante”, y para ellos era, al igual que las demás enfermedades, una alteración en la fuerza vital (*ch'i*). Existen referencias de que los chinos inhalaban vapores de plantas como la *Ephedra distachya* (conocida como *Ma huang*) que contenía efedrina con acción beta-agonista. También están descritas técnicas de acupuntura y moxibustión, esta última utilizada en los mismos puntos que la acupuntura mediante la aplicación de calor producido al quemar la raíz llamada moxa (*Artemisia vulgaris*). [4]

En América y África, los pueblos nativos empleaban diferentes prácticas de curación chamánica, combinando remedios espirituales con terapias con plantas y otras medicinas folclóricas. En concreto, las tribus americanas fueron las primeras en utilizar el tabaco como remedio para el asma, posteriormente extendido a Europa. [12]

### ***ASMA EN LA EDAD MEDIA***

Durante esta época se debe destacar la figura del gran médico judío Moses Maimónides (1135-1204 d.C.). Nacido en Córdoba, fue forzado a emigrar a Marruecos. Aprendió medicina en Fez y se convirtió en el médico personal del sultán Saladino el Grande en Egipto. Su hijo, el príncipe Al-Afdal, padecía asma y melancolía y le recomendó que se trasladara del ambiente húmedo de Alejandría al clima más seco de El Cairo. Entre sus numerosos textos médicos, escribió el primer tratado completo de la enfermedad, “*Tratado del Asma*”. En él revelaba que los síntomas a menudo se iniciaban como un resfriado común durante los meses húmedos. Finalmente, el paciente quedaba sin aliento y tosía hasta que expulsaba flemas, lo que mejoraba su estado. Señaló que los meses secos de Egipto ayudaban a los enfermos de asma. Maimónides también sugirió evitar la

medicación fuerte, el exceso de sueño y fluidos, moderación de la actividad sexual, y sopa de pollo. Asimismo, recomendaba que el paciente debía ser tratado como una totalidad y humildemente reconocía sus limitaciones terapéuticas. *“Esta enfermedad tiene muchos aspectos etiológicos, no puede ser tratada sin el pleno conocimiento de la constitución del paciente. Además, no tengo ninguna cura mágica que pueda relatar”*. [13, 14]

### **ASMA EN LA EDAD MODERNA**

El año 1552 marca la que fue, quizás, una de las más famosas consultas por asma, durante la edad media. Gerolamo Cardamo, profesor de Medicina en la Universidad de Pavia fue llamado para tratar en Escocia a John Hamilton (arzobispo de St. Andrew's), quien sufría asma de diez años de evolución con deterioro progresivo. Cardamo basó sus conclusiones en las suposiciones fisiopatológicas que prevalecían en esa época. Se pensaba que los “vapores” o fluidos ascendían de los pulmones hacia el cerebro, de donde eran expulsados hacia la atmósfera enrarecida. Los vapores eran eliminados a través de la piel, pero los fluidos se espesaban y al adquirir mayor peso descendían por la tráquea de nuevo hacia los pulmones donde causaban irritación por su gran viscosidad. En su viaje a Edimburgo, Cardamo asistió a una conferencia clínica en París. Una controversia se había presentado y era acerca de las condiciones del cerebro del arzobispo. La duda era si el cerebro era “caliente” o “frío”. Para los médicos parisinos era “frío”. Por lo tanto, insistían en que hubiera un brasero con carbón ardiendo en cualquier lugar donde el arzobispo estuviera, incluso en su coche de caballos. No podía tomar aire fresco y debía comer comidas muy calientes rociadas con un vino también caliente. Cardamo insistía por su lado, que el cerebro era “caliente”, probablemente al ver el fracaso de lo prescrito hasta entonces. Y atribuye el asma del arzobispo a la alta temperatura de su cerebro. Decide entonces hacer una purga del cerebro y de todo el cuerpo. Le prescribe un precipitado de *elaterium* (pepinillo del diablo) extremadamente amargo, en leche de cabra y ungüentos que se

debían aplicar en el cráneo a base de brea, mostaza y otros brebajes. Después debía lavarse la cabeza con agua tibia con agregado de cenizas, darse una ducha fría y masajear todo el cuerpo con trapos secos y fríos. Se le recomendó salir de sus habitaciones mal ventiladas y llenas de humo, tomar aire fresco y, fundamentalmente, se le prohibió dormir en su colchón de plumas, porque el calor originado por éstas ascendía al cerebro por la columna. El asma del arzobispo es uno de los primeros ejemplos citados de control ambiental y evitación de alérgenos. [4]

El primer médico que escribió sobre asma en primera persona, por padecerlo, fue Jean Baptiste van Helmont, nacido en Bruselas en 1577. Fue conocido como el descubridor del anhídrido carbónico o gas silvestre. Describió vívidamente las características esporádicas de los ataques y los comparó con las convulsiones de la epilepsia, denominando al asma “*la epilepsia de los pulmones*”. Refiere asimismo el caso de un monje que cada vez que barría el suelo o el viento levantando el polvo, él caía bruscamente casi como si estuviera ahogado. Este mismo monje también sufría sus ataques de asma cuando comía pescado frito en aceite, cayendo desmayado, sin poder respirar, “*como si fuera un hombre ahorcado*”. [4]

Posteriormente, Bernardino Ramazzini (1633-1714), considerado como el padre de la medicina del trabajo, detalló las reacciones que sufrían panaderos, cuidadores de animales o personas que trabajaban con vegetales al entrar en contacto con las sustancias que manipulaban, estableciendo la conexión del asma con el polvo orgánico. [3, 15]

A mediados del siglo XVII, dos médicos ingleses, Willis y Floyers, escriben un tratado sobre el asma, donde diferencian entre el “*asma convulsiva*”, refiriéndose a los ataques agudos, del “*asma neumónica*”, situación crónica asociada a la obstrucción de los bronquios por “*humores espesos*”. Willis lo consideraba una enfermedad alarmante: “*No hay nada más intenso y terrible como los accesos de asma*”. A pesar de que sus conceptos

acerca del funcionamiento de los pulmones estaban influenciados por las ideas de Galeno, algunas de sus observaciones estaban curiosamente actualizadas. *“Por lo tanto, cualquiera sea la causa que provoque el hervor de la sangre: el movimiento del cuerpo o de la mente, el exceso de frío o de calor intenso, el beber vino, el deseo sexual y aun a veces el mero calor de la cama, pueden causar, en aquellos que están predispuestos, un ataque de asma”*. Por su parte, Floyer, que sufrió durante treinta años asma, decía: *“El asma consiste en una respiración laboriosa con los hombros levantados; el asmático no puede toser, ni estornudar, ni hablar con facilidad, ya que le es imposible exhalar una cantidad suficiente de aire para estas acciones”*. En esa época ya habían sido descritos *“los tubos de los pulmones”* y se tenía idea de que estas vías aéreas, los bronquios, estaban implicadas en la enfermedad. Floyer escribe acerca del asma periódica: *“He hecho responsable del asma al enderezamiento, constricción y compresión de los bronquios”*, mientras que Willis afirma que era debida a *“los calambres de las fibras móviles de los bronquios”*. Para ambos, el asma neumónica era una situación más crónica asociada a obstrucción de los bronquios por *“humores espesos”*. Es interesante referir que cuando Willis y Floyer escribían acerca del asma todavía no se tenía una idea exacta sobre la función de los pulmones. Ellos creían, como sus predecesores, que el aire servía, exclusivamente, para enfriar la sangre. [3, 4]

En la segunda mitad del siglo XVIII Antoine Lavoisier demuestra concluyentemente que un gas, llamado por él oxígeno, era tomado del aire por medio de la respiración y que este gas era esencial para la vida. En el año 1779, Paul Varnier describe la habilidad de los bronquios normales para contraerse en su artículo *“Sur l’Irritabilité des Poumons”*.

[4]

## **EDAD CONTEMPORÁNEA**

Durante esta etapa se suceden acontecimientos que sientan las bases del conocimiento futuro de la enfermedad. Franz Reisseisen (famoso anatomista de Estrasburgo) demuestra, en 1822, que la pared bronquial posee una capa bien diferenciada de músculo que, cuando se contrae, provoca la constricción bronquial. En 1819, Krimer comprueba que la estimulación del nervio vago provoca broncoconstricción y René Laënnec, en 1826, afirma que el broncospasmo desencadenado por un estímulo nervioso es una característica esencial del asma. [4]

Henry Hyde Salter, médico inglés del Hospital Charing Cross, publicó, en 1860, el tratado “*On asthma, on pathology and treatment*”, libro donde realizó una descripción de las más exactas sobre los síntomas de la enfermedad durante una crisis asmática. Salter definió el asma como “*disnea paroxística de características peculiares y aparición periódica, con intervalos de respiración normal entre los ataques*”. Consideró que la causa de este cuadro era “*el efecto de una perversión nerviosa*”. Tenía el concepto de la naturaleza hereditaria del asma, de su relación con ciertas idiosincrasias, como las emanaciones de animales domésticos y de la importancia de los aspectos emocionales en su etiopatogenia. Basado en su experiencia con cientos de pacientes y, seguramente, en sus propios sufrimientos, afirmó: “*Los horrores del paroxismo asmático superan en mucho a cualquier otro dolor corporal agudo. La sensación de ahogo inminente, el forcejeo agonizante por el hálito vital es tan terribles, que no es posible explicarlos sin compartirlos con quien los sufre. Una facies, expresión de la ansiedad más intensa, incapaz de moverse, de hablar, e incluso de hacer señas, un tórax distendido e inmóvil, la cabeza inclinada hacia atrás entre los hombros elevados, los músculos respiratorios rígidos y tirantes como cuerdas, tensándose y estirándose en cada movimiento respiratorio. La piel pálida o lívida, fría y sudorosa. Tales son los signos a través de los*

*cuales se expresa esta tremenda dolencia. E incluso, durante los intervalos sanos, los sufrimientos del asmático no cesan. Parece estar bien, va de un lado a otro como sus iguales y está entre ellos, pero sabe que es totalmente distinto a ellos. Lleva consigo la carga de su enfermedad dondequiera que vaya, sabe que está herido, es consciente de que no está sano... ”. [3, 4, 16]*

Durante el siglo XX se suceden la mayoría de los hallazgos fisiopatológicos del asma que se explican en los siguientes apartados.

### ***Asma y alergia***

En 1902, Charles Richet y Paul Portier describen el fenómeno de anafilaxia y en 1906, von Pirquet y Bela Schick (con experimentos con suero de caballo) sugieren el término de “alergia”, del griego “*allos*” (otro) y “*ergon*” (reacción). A partir de la creación de la American Thoracic Society en 1905 se esclarecen y en ocasiones se desmienten algunos de los conceptos previos sobre la fisiopatología de la enfermedad, reconociéndose la estrecha relación con los antecedentes familiares, así como el origen inflamatorio de la misma. John Auer y Paul Lewis, en el año 1910, establecen que la causa de muerte en la anafilaxia es la asfixia por constricción bronquiolar. Leonard Noon comienza, en 1911, con las primeras pruebas cutáneas y se inician los esfuerzos por lograr tratamientos desensibilizantes. Noon y John Freeman, en Londres, y Robert Anderson Cooke, en Estados Unidos, fueron los pioneros en este campo. Isaac Chandler Walter, en 1918 introduce los términos de asma “intrínseca y “extrínseca” según la respuesta negativa o positiva de las pruebas cutáneas. [3, 4]

Reconocida la base alérgica del asma, la investigación se orientó a la identificación de todos los posibles alérgenos: pólenes, hongos, agentes químicos y drogas. Van Leeuwen describe el asma inducida por aspirina. En 1928, Hermann Dekker considera que una

especie de piojo (que él llama en alemán “*milben*”) es un alérgeno importante en el asma. Pero hasta 1967 no se identifica al ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* en el polvo doméstico, en la Universidad de Leiden. [4]

En 1923, A. F. Coca introduce el término de “atopia” para describir la hipersensibilidad a alérgenos que depende de una predisposición hereditaria y que es mediada por un agente sensibilizante (“reagina”). La IgE fue identificada en 1968 y se desarrolla el RAST, para medir anticuerpos IgE in vitro. [4]

### ***Asma y eosinofilia***

En 1879, Ehrlich describe los eosinófilos e inmediatamente se asocia a esta célula con el asma. Osler describe la inflamación de los pequeños bronquios a partir del examen microscópico del esputo de pacientes asmáticos en donde observó células epiteliales bronquiales descamadas, eosinófilos y “cristales de asma”. [3] En 1908, Ellis demuestra en un paciente fallecido por asma la asociación de eosinofilia en sangre y en el tejido pulmonar. Entre 1922-1933 varios investigadores (como Huber y Kostler) publican hallazgos anatomopatológicos de infiltraciones eosinofílicas importantes en bronquios, tapones mucosos bronquiales y engrosamiento de la membrana basal en pacientes fallecidos por asma. [4]

### ***Asma, mediadores e hiperreactividad***

En el año 1907, se implica a la histamina en la patogenia de las enfermedades alérgicas. La hiperreactividad bronquial fue descrita por primera vez en 1946 por Curry, quien estudió el efecto de grandes cantidades de histamina en los enfermos y no enfermos. Un año después, se inicia la realización de las pruebas de provocación bronquial para evaluar la hiperreactividad bronquial con diferentes sustancias: extractos de pólenes, polvo doméstico, carbacol, histamina, metacolina. En 1969, se demuestra la mayor cantidad de

músculo liso en la pared bronquial de los asmáticos. En 1973, se determina que este aumento de masa muscular es fundamentalmente por hiperplasia, pero también por hipertrofia de las fibras musculares. Se identificaron factores desencadenantes de broncoconstricción, tales como el ejercicio, antígenos, infecciones virales y contaminantes del aire. Samuelson menciona el importante papel del ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas y leucotrienos a partir del mismo. [3]

### **Asma y sistema nervioso central**

Desde finales del siglo XVII, Thomas Willis propuso que la alteración de las fibras nerviosas pulmonares era la causa de la broncoconstricción, aunque estas teorías fueron poco aceptadas, hasta un siglo después, cuando el Dr. Henry Hyde Salter sugirió que la función nerviosa inadecuada era sin duda parte importante de la fisiopatología de la broncoconstricción.[16] Más adelante, el campo de la neurobiología determinaría que los pulmones son inervados por el sistema simpático, parasimpático, noradrenérgico y norcolinérgico, y que el desequilibrio entre los efectos excitatorios e inhibitorios es determinante en la patogénesis de la enfermedad. [3]

### **Farmacoterapia**

Uno de los más grandes compendios acerca del tratamiento del asma de principios de siglo XX es el de Orville Brown, titulado “*Asthma, Presenting an Exposition of the Nonpassive Expiration Theory*” (1917), donde se describían los métodos sugeridos para mantener el control de la enfermedad, tales como dieta, descanso, ejercicios de respiración, masajes a base de vibraciones en el tórax, vivir en el campo y evitar los agentes desencadenantes ya conocidos a través de la desensibilización, inmunización e hipnosis. Otros métodos sugeridos, como morfina, cocaína y cloroformo cayeron rápidamente en desuso por ser mínimos los efectos-beneficios observados y por los

efectos secundarios observados, especialmente el riesgo adictivo. En esta época se describen asimismo otros remedios nada ortodoxos, e incluso llamados esotéricos consistían en baños de luz eléctrica, la aplicación del rayo de Roentgen, instilación directa a la tráquea de tinturas de yodo, nitrato de plata... [3]

El aislamiento de la adrenalina a partir de la médula suprarrenal a finales del siglo XIX, y posteriormente el uso de alfa y beta adrenérgicos a mitad del siglo XX, señalan el inicio de una nueva era en el tratamiento de las crisis asmáticas. Sin embargo, estos descubrimientos coexistieron, a principios del siglo XX, con otras corrientes que consideraban el asma una enfermedad psicósomática. Las visiones psicoanalistas llegaron a afirmar: *“las sibilancias de un niño son vistas como un grito reprimido por su madre”*. A partir de 1955 los glucocorticoides marcan un nuevo hito en el manejo de esta enfermedad, con enfoque más actual basado en la inflamación crónica. [4, 12]

## **BRONCODILADORES ADRENÉRGICOS**

En 1865 se identifica la adrenalina de la médula suprarrenal y en 1904, se consigue su aislamiento. [17] Publicaciones en revistas como *The Lancet*, describían resultados favorables tras el tratamiento con adrenalina en pacientes en los que tratamientos previos habían fracasado. Respecto a la efedrina, a pesar de ser conocida en la cultura china desde hace más de 5,000 años entra en la medicina occidental a inicios del siglo XX como broncodilatador. En 1948, Ahlquist clasifica a los receptores adrenérgicos en  $\alpha$  y  $\beta$ , reconociendo en estos últimos la cualidad de la broncodilatación, por lo que se comienza a buscar fármacos que actúen selectivamente sobre estos receptores. Posteriormente, en 1967, se identifican dos tipos de receptores  $\beta_1$  (estimulante cardíaca) y  $\beta_2$  (broncodilatadores), abriéndose el camino para los potentes  $\beta_2$  adrenérgicos selectivos, que constituyen la primera línea de tratamiento actualmente. En la década de los 60 se

introduce al mercado el uso de agonistas adrenérgicos en inhaladores (salbutamol, terbutalina...) cuyo auge se alcanza en poco tiempo debido a su rápido inicio de acción y duración del efecto, convirtiéndose rápidamente en los broncodilatadores de elección por su eficacia, incluso comparada con el uso de epinefrina subcutánea. [18, 19] Los broncodilatadores de acción prolongada y de larga duración, como el formoterol y el salmeterol, se introdujeron posteriormente de manera mundial en el tratamiento de los síntomas de asma. [3, 20, 21]

### **COMPUESTOS ANTICOLINÉRGICOS**

Estos compuestos son probablemente las drogas más antiguas usadas para el tratamiento del asma. Ya en el siglo VII, en el tratado de medicina hindú, Yogaratnakara, se menciona el uso de plantas de la familia Solanáceas como *Atropa belladonna* y *Datura stramonium*. Sus alcaloides contienen atropina, escopolamina e hiosciamina con efecto inhibidor sobre la broncoconstricción refleja. [22] En el año 1833, se aísla la atropina y se demuestra que tiene un efecto broncodilatador. De hecho, se comercializan cigarrillos con sulfato de atropina que aumentaban la capacidad vital. En 1896, Stewart y Gibson sugirieron el uso de estramonio en el tratamiento de crisis asmática: "...el uso de tabaco tiene un discreto beneficio, pero cuando se le añade un poco de estramonio es mucho mejor el resultado en el tratamiento de los paroxismos del asma..." A principios del siglo XX los anticolinérgicos inyectados eran considerados como medicamentos de primera línea en el tratamiento del asma. Sin embargo, no es hasta 1980 cuando se introduce el anticolinérgico cuaternario de uso actual, bromuro de ipratropio. [3, 23]

### **TEOFILINA**

Desde comienzos de 1900, la teofilina fue uno de los broncodilatadores más utilizados entre los pacientes asmáticos. Se trata de una metilxantina con estructura semejante a la

caféina o a la teobromina. Su utilización en el tratamiento del asma nace como recomendación de W. Withering, quien a finales del siglo XVIII recomendaba café fuerte como remedio para los síntomas asmáticos. [22] Tiempo después, en 1870, Henry Hyde Slater afirmaba también que el café fuerte era el mejor remedio disponible para el asma. A partir de 1930 se comienza a sintetizar teofilina, con un amplio uso. Posteriormente, el desarrollo de los agonistas adrenérgicos broncodilatadores más potentes y con menor toxicidad, han desplazado a la teofilina dejándola en la última línea de tratamiento, dado el riesgo de efectos adversos y el potencial tóxico con niveles mínimos en sangre. [24-26]

### **Asma y corticoides**

Los corticoides comienzan a estar disponibles para su uso médico alrededor de 1940. A principios de los años 50 empiezan a comunicarse, de forma anecdótica, casos de pacientes asmáticos que experimentaban una gran mejoría clínica tras haber recibido tratamiento con hormona corticotrópica o corticoides. McCombs publicó en 1952 en *New England Journal of Medicine* cinco casos de asma refractarios al tratamiento habitual de la época, en los que se objetivó una respuesta significativa al tratamiento con corticoides sistémicos u hormona corticotrópica: *“no hay duda de que en los cinco casos en los que se emplearon corticotropina y cortisona se produjeron cambios que no se habrían podido obtener con otros métodos o tratamientos...”*. [27] En 1955, los corticoides, fundamentalmente prednisona y metilprednisolona, demuestran ser superiores en las crisis asmáticas por tener menor efecto mineralocorticoide y compromiso sistémico. [28] En la década de los 60 se publicaron dos series de casos sobre la mejoría de niños asmáticos y con rinitis alérgica tras el tratamiento con metilprednisolona intramuscular. [29]

La evidencia fue creciendo y ya en los años 70 estos fármacos, eran considerados como el pilar del tratamiento, tanto para prevenir como para tratar las exacerbaciones. En los casos de asma severo, la administración de corticoides orales diarias o a días alternos era considerado el estado del arte. Sin embargo, con el tratamiento a medio-largo plazo se observaron efectos secundarios de consideración clínica por lo que los esfuerzos se centraron en intentar disociar las dos acciones. La solución llegó años después con el desarrollo de los corticoides inhalados (CI): dipropionato de beclometasona, budesonida, fluticasona. [30] En 1972, Clark mostró por primera vez que la beclometasona inhalada era efectiva en el manejo del asma con menos efectos adversos que los esteroides sistémicos. [31] Dos años después, en 1975 la *British Thoracic Society* diseñó un ensayo clínico que demostró que pacientes con asma moderado y grave que no habían recibido tratamiento con esteroides sistémicos podían ser controlados con la aplicación inhalada, presentando la misma eficacia y control a largo plazo de los síntomas que con la vía sistémica; asociado a menores efectos secundarios. Estos resultados, tan novedosos para la época, fueron confirmados por investigaciones posteriores. [32, 33] Sin embargo, como en otras situaciones en la historia de la Medicina, la traslación de la evidencia a la práctica clínica fue lenta y dificultosa debido a múltiples factores, entre ellos resistencia al cambio, falta de confianza por parte de médicos y pacientes... A pesar de la reticencia inicial la evidencia fue imponiéndose. El estudio que tuvo más impacto fue el de Haahtela et al [34], quienes realizaron un ensayo clínico incluyendo pacientes con asma de reciente diagnóstico que fueron aleatoriamente asignados a una modalidad de tratamiento inhalado, corticoides (budesonida) o  $\beta_2$  agonistas (terbutalina) como tratamiento primario por un lapso de dos años. Se demostró que los pacientes tratados con corticoides presentaban una menor reactividad bronquial en comparación con aquéllos tratados con terbutalina. En el seguimiento, los pacientes inicialmente tratados con terbutalina fueron

asignados al uso de corticosteroides, presentando una mínima mejoría, lo que demostró que la eficacia del tratamiento radicaba en el inicio temprano de corticosteroides y no en una etapa tardía del asma. [35] A pesar de todas las ventajas de los esteroides inhalados, no están exentos de presentar efectos adversos, sobre todo después del uso crónico. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para responder a la pregunta clave: ¿puede el uso regular de CI modificar los efectos a largo plazo del asma? Estudios prospectivos han intentado dar respuesta, uno de ellos es el estudio CAMP (*Childhood Asthma Management Program*), comparó CI con nedocromilo. Durante los 5 años de seguimiento no hubo diferencias en la función pulmonar sin embargo se observó un efecto protector de los CI frente a las exacerbaciones. Estos resultados reforzaron la idea de que los corticoides son eficaces en la prevención de las crisis asmáticas, pero no parecen modificar el curso de la enfermedad, medido por la pérdida de función pulmonar asociado a la inflamación crónica. [3, 36, 37]

Actualmente los corticoides son considerados un pilar fundamental en el tratamiento del asma en todas las guías de práctica clínica, con el respaldo de amplia evidencia. Como terapia aguda oral han conseguido un control de las exacerbaciones, con disminución de las tasas de hospitalización, re-consulta y necesidad de broncodilatadores. Como terapia crónica inhalada, han demostrado conseguir un control de la enfermedad, basado en su efecto antiinflamatorio y dissociado de los efectos sistémicos no deseados.

## **DEFINICIÓN**

El asma es un síndrome clínico cuyo origen no está completamente dilucidado, caracterizado por una inflamación de la vía aérea, que condiciona dificultad para respirar, sibilancias, tos y sensación de opresión torácica. En ocasiones, dicha inflamación crónica puede conducir a una remodelación irreversible de la vía aérea que condiciona limitación de la función pulmonar. [38, 39]

Desde un punto de vista práctico, la definición más operativa para los pediatras puede ser siguiente: “sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes”. [40, 41] Esta definición es más adecuada para el niño lactante y preescolar, en los que en muy pocas ocasiones se puede aplicar una definición más restrictiva de asma, como la de los consensos generales: “El asma es una enfermedad que se caracteriza clínicamente por episodios de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica; fisiológicamente por procesos de obstrucción (generalmente reversible) de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial; histológicamente por inflamación crónica de la vía aérea, en la que desempeñen un papel destacado determinadas células y mediadores; e inmunológicamente, en muchos casos, por la producción de anticuerpos IgE frente a algunos alérgenos ambientales”. Ninguno de estos hechos es patognomónico ni obligatorio en el asma. [38, 41-43]

## **EPIDEMIOLOGÍA**

El asma constituye un problema grave de salud pública que afecta a todas las edades, con una prevalencia en aumento en los últimos años. Aunque la morbi-mortalidad ha descendido en los países desarrollados, aún supone una carga onerosa importante para los sistemas de salud, con un alto consumo de recursos y para la sociedad en su globalidad, debido a una pérdida de productividad. En el ámbito pediátrico presenta una especial repercusión dado que se trata de la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y sus exacerbaciones suponen un motivo común de consulta en los Servicios de Urgencias de Pediatría (SUP) y, en ocasiones, hospitalización, con interrupción de la dinámica familiar y repercusión en la calidad de vida. [38, 44-46]

## **PREVALENCIA**

La OMS estima que, actualmente, el asma afecta a 300 millones de personas en el mundo, con un 5-15% de población pediátrica enferma. [47, 48] Su presencia es ubicua, independiente del grado de desarrollo de las naciones. Sin embargo, más del 80% de las muertes por asma tienen lugar en países en vías de desarrollo y se estima que aumentarán en casi un 20% en los próximos 10 años si no se toman medidas urgentes para facilitar la accesibilidad a los tratamientos en las regiones más desfavorecidas. [47]

Diversos estudios cifran la prevalencia de asma, en países desarrollados, entre el 5-10% en menores de 18 años; dato que desciende discretamente en la etapa adulta (5-7%). En la época prepuberal existe un ligero predominio del sexo masculino, que se invierte tras el desarrollo de la pubertad. [38, 45, 49] Sin embargo, estas cifras varían comúnmente de unos países a otros e incluso dentro del mismo país, entre distintas regiones. [48, 50, 51] Estudios internacionales, como el proyecto ISAAC [52], estiman que la prevalencia oscila entre el 2.1% en Indonesia y el 32.2% en el Reino Unido, en niños de 13 y 14 años de

edad. En el colectivo de 6 a 7 años, se encuentra un rango de 4.1% a 32.1%, con los valores más bajos para países como India, Indonesia, Irán y Malasia, en tanto que los valores más altos se obtienen en Australia, Brasil, Costa Rica, Nueva Zelanda y Panamá. Este hecho puede reflejar aspectos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, como la distribución no uniforme de factores de riesgo, pero también se asocia con la variabilidad en los métodos utilizados para aceptar el diagnóstico de la enfermedad en los estudios realizados: cuestionarios, test objetivos de función respiratoria, prick test, determinación de IgE e IgE específicas, etc. Además, la necesidad de consultar responde a múltiples factores, como percepción individual sobre los síntomas y la accesibilidad a los servicios sanitarios entre otros. Por todo ello, se considera que un porcentaje no desdeñable de los casos de asma, superior al 35-40% según los estudios, permanece aún sin diagnosticar en todo el mundo. [52, 54]

La tendencia de prevalencia ha sido ascendente desde 1980 hasta 2000, con un crecimiento más enlentecido durante el periodo de 2001 a 2010, [46, 55] Es posible que dicha tendencia al alza pudiera ser consecuencia de un manejo destinado fundamentalmente al control de las exacerbaciones y a la falta de planes masivos para reducir su incidencia, mientras que al mismo tiempo se mantenían o se incrementaban los factores de riesgo ambientales. Por otro lado, puede que un mejor conocimiento de la enfermedad y mayor sensibilización por parte de los profesionales sanitarios contribuya de manera positiva a un diagnóstico más temprano y con ello un manejo más óptimo de esta entidad clínica. Estudios más recientes hacen referencia a una aparente meseta en la evolución de la prevalencia en los últimos años, que tendrá que ser confirmada en investigaciones venideras. [46]

En España, la prevalencia de asma es relativamente baja comparada con los países sajones (donde se estima hasta en un 30%). En nuestro país, aproximadamente el 9% de los niños

de 13-14 años reconoce haber tenido síntomas durante el año anterior; y el 10% de padres de niños de 6-7 años refieren que sus hijos han padecido sibilancias en el mismo período. Esta prevalencia ha permanecido constante en los niños mayores entre 1994 y 2002, mientras que ha aumentado ostensiblemente (del 7 al 10%) en los niños de 6-7 años. [56]. Las sibilancias graves son mucho menos frecuentes en ambas edades (en torno al 2%) y también han aumentado en el grupo de 6-7 años, mientras se mantienen en el grupo de 13-14 años. [57] Asimismo, datos obtenidos a través del *Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC, fase III) [58] se describe un área de alta prevalencia, integrada por las comunidades de la costa atlántica y otra zona de menor prevalencia, que agrupa la costa mediterránea y el interior peninsular; con prevalencias que varían del 7.1% en Pamplona al 12.9% en La Coruña para niños de 6-7 años y del 7.1% en Castellón al 15.3% en Asturias para los adolescentes. [58,59] Dicha variabilidad se observa también al estudiar las sibilancias recurrentes en los primeros dos años de vida (18.6% en Bilbao frente a 12.1% en Valencia). [60] Concretamente, en el País Vasco, la prevalencia varía de 7.1% a 12.2% y en adolescentes desde 8% a 13.9%. [58, 61] La Encuesta Nacional de Salud realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en los años 2011-2012 y publicada en el 2014, describe un porcentaje de asma en los últimos 12 meses por diagnóstico médico en España del 4.5% para los niños de edades entre 0 y 4 años, del 5.8% en los de cinco a nueve años y del 5.6% si tienen entre 10 y 15 años. Respecto a la edad de inicio, un meta-análisis de estudios relevantes disponibles, concluye que en el primer año de vida presenta síntomas el 41,8% de los casos, en el segundo año el 49,3% y en los 8 primeros años de vida el 92,5% de los niños. [62]

### **GASTO SANITARIO**

El gasto sanitario asociado a esta enfermedad es también variable en función del país. En las naciones desarrolladas supone el 1-2% del presupuesto anual. [54] Se ha

calculado que el coste en Estados Unidos es de 56000 millones de dólares al año, con pérdidas de productividad por morbilidad estimadas en 3800 millones y de productividad por mortalidad en 2100 millones de dólares. [63, 64] Un estudio reciente cifra el gasto por paciente en Europa en 1900 dólares mientras que en Estados Unidos alcanza los 3100 dólares. [54, 65] En España se estima que el coste anual se sitúa entre 1500 y 3000 millones de euros. [66] En el ámbito pediátrico, el coste medio anual de un niño asmático es de 1149 euros, y oscila entre 403 euros para los casos más leves y 5380 euros para los más graves. [67]

### ***MORTALIDAD***

Según la OMS la tasa de mortalidad a nivel mundial es de 3.73/100 000 habitantes y la tasa pediátrica de 3.5/1000 000. Como consecuencia de la enfermedad, se estima que se pierden anualmente, en el mundo, 3 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), siendo responsable de más del 1% de los AVAD totales perdidos por los niños, y de más del 2% en Europa. [47, 54, 67] La tasa de mortalidad por asma en el conjunto de la población española muestra una clara tendencia a la disminución desde los años sesenta y parece haberse estabilizado a partir de 2000. Las tasas de mortalidad obtenidas tanto en el conjunto de la población como en el grupo de 5 a 34 años son comparables a las de los países de nuestro entorno (tasa total de 2.04/100 000 habitantes y tasa pediátrica de 0.7/1000 000). [68, 69]

### ***CRISIS ASMÁTICAS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA***

#### ***PREVALENCIA***

Aproximadamente un 20% de los pacientes asmáticos sufre exacerbaciones de su enfermedad que requieren atención urgente e incluso hospitalización. Dichas crisis suponen más del 80% de los costes directos asociados al asma. [61, 70] Se estima que

suponen cerca del 5% de las consultas en SUP y alrededor del 15% de los pacientes precisa ingreso hospitalario, tanto en unidades de observación (UO), como en plantas de hospitalización o unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). [46, 71] En un estudio publicado recientemente, las consultas por crisis asmáticas suponen el cuarto diagnóstico más frecuente en los SUP españoles. [72]

En los últimos años se ha observado una tendencia al alta del número de consultas en SUP especialmente en menores de 5 años, con una mayor estabilización en la población adolescente. [73-75] Sin embargo, este hecho se ha asociado a una clara disminución de la tasa de hospitalización, sin aumento de re-consultas, pareciendo difícil argumentar este cambio sólo por motivos epidemiológicos, por lo que se ha propuesto una explicación multifactorial. Por un lado, ha mejorado el control de la enfermedad gracias a un mayor conocimiento de la misma, con una adhesión creciente a guías de práctica clínica y mayor prescripción de tratamientos de mantenimiento (como los corticoides inhalados) en el ámbito de atención primaria (AP). Por otro, en los SUP se ha optimizado el manejo de las exacerbaciones (con pautas intensivas de broncodilatadores de rescate y una prescripción precoz de corticoides orales) [76] así como se han creado UO [71] que ayudan a gestionar los flujos de pacientes, disminuyendo el porcentaje de hospitalizaciones prolongadas. [46, 61, 77, 78]. A este hecho se añade un aumento en el umbral de gravedad de los criterios de ingreso. [74] Según datos del Servicio Vasco de Salud se ha observado un aumento en el empleo de corticoides inhalados, así como una estabilización e incluso descenso en la prescripción de broncodilatadores de acción corta, durante el periodo de 2000-2004. [61]

En nuestro Servicio de Urgencias el asma supone alrededor del 5% del total de episodios atendidos, cifra que se mantiene estable con tendencia descendente/oscilante. [71, 76] Esta estabilización ya ha sido recogida en la literatura por otros autores [46, 55] y parece haberse acompañado de un cese en el crecimiento de las tasas de hospitalización. Incluso

en hospitales como el nuestro, la hospitalización total por asma ha disminuido, sin repercusión en la tasa de re-consulta, todo ello probablemente reflejo de un manejo más optimizado y acorde a las recomendaciones de las guías de práctica clínica. [73, 76, 79]

### ***PATRÓN ESTACIONAL***

La presentación de las crisis asmáticas cursa con un patrón estacional con un pico de incidencia otoñal, especialmente en el mes de septiembre (en torno a la semana 38). [80] El inicio del colegio tras el descanso estival coincide con dicho pico [81] y se asocia de manera inversa con la edad de los niños, resultando, de esta forma, menos evidente en la adolescencia. [80] En el hemisferio sur el aumento de incidencia se registra en el mes de febrero, tras la vuelta de las vacaciones estivales. [81] Una combinación de factores infecciosos (rinovirus y virus respiratorio sincitial) [82, 83], alérgicos, ambientales (ejercicio, tabaco), estrés emocional [84] y estímulos meteorológicos parecen subyacer bajo dicho pico de incidencia. [85-88]. En edades más tardías y adultos jóvenes, el aumento de casos se concentra unas semanas después (octubre) y, aunque menos intenso, no está exento de morbilidad. La hipótesis de transmisión viral a partir de los niños más pequeños a hermanos mayores, progenitores y resto de convivientes podría explicar esa discordancia temporal. [89] En un estudio reciente realizado en el País Vasco se observa también que el mayor pico de incidencia y hospitalización se sitúa en el mes de septiembre (14%), seguido por diciembre (12%) y noviembre (11.4%), siendo agosto el periodo con la cifra más baja anual. [61]

La tasa de prescripción de tratamientos de mantenimiento, como los corticoides inhalados, desciende en los meses de verano y de hecho muestra su nivel más bajo inmediatamente antes del inicio de septiembre, lo que puede contribuir a la alta incidencia de exacerbaciones descritas. [80] A esto se añade que la adherencia a dichos tratamientos muestra asimismo un patrón estacional con menor cumplimiento durante el periodo

estival, en el que los horarios y costumbres familiares pueden relajarse. [87, 90] Posteriormente, paralelo al aumento de casos en torno a la semana 38, se observa un pico en el empleo de tratamientos de mantenimiento. [91] Se ha propuesto, como medida de intervención en respuesta al pico de incidencia, el inicio de tratamientos de control de la enfermedad a finales de verano en determinados pacientes, especialmente en aquéllos con sibilancias inducidas por infecciones. [80] Estudios con antagonistas del receptor de leucotrienos, como terapia adicional a los corticoides inhalados, durante el mes de septiembre, han mostrado eficacia en el control de síntomas y reducción de consultas, especialmente en el grupo de edad de 2 a 5 años. [92, 93]

Este patrón estacional condiciona una sobrecarga de los SUP, con riesgo de saturación que puede llegar a poner en riesgo la calidad de los cuidados ofrecidos y la seguridad del proceso de atención a los pacientes. [94] Por ello, conocer el comportamiento epidemiológico de esta enfermedad puede ayudar a diseñar estrategias multidisciplinares involucrando servicios de AP y hospitalarios, con el objetivo de optimizar el flujo de pacientes, así como fomentar la prescripción y adherencia a los tratamientos de mantenimiento, entrenamiento a las familias en el reconocimiento de síntomas, medidas higiénicas en colegios y domicilios, evitación de desencadenantes...

## **ETIOPATOGENIA: GENES Y AMBIENTE**

La susceptibilidad al asma está influenciada principalmente por la carga genética y la interacción con el medio ambiente. El debut, la forma de expresión y la persistencia o no de la enfermedad es multifactorial. [38, 39]

### ***GENÉTICA***

El asma parece ser una enfermedad poligénica, de expresividad variable, en la que no sólo se requiere la participación de varios genes para producir la susceptibilidad de un individuo, sino que ese individuo debe recibir determinados estímulos del ambiente. Esa relación susceptibilidad genética-exposición ambiental, así como el momento del desarrollo del sistema inmunitario en el que se produce la interacción, es objeto de enorme investigación. Determinados polimorfismos podrían estar relacionados con una mejor o peor respuesta clínica a los fármacos habituales en el manejo del asma. [95] La forma de actuación de estos genes, se ha explicado en parte con la llamada hipótesis aditiva, que considera que cuantos más genes concurren en un mismo individuo, más probable es que se desarrolle la citada enfermedad. [96].

La agregación familiar del asma se describió ya en 1860, por Salter, quien, en su tratado afirmaba: *“¿El asma es hereditaria? Creo que no puede haber duda de que lo es [...] el número de casos en que existe historia familiar de asma es mayor [...] del que podrá encontrarse por la simple doctrina del azar. [...] De treinta y cinco casos [...] encuentro diferentes rasgos de herencia en catorce, [...] dos casos de cada cinco”*. [95, 97]

Los estudios epidemiológicos de múltiples poblaciones ponen de manifiesto que los antecedentes familiares constituyen un factor de riesgo muy importante de padecer la enfermedad: el riesgo de que un hijo sea asmático es ostensiblemente mayor cuando los padres son asmáticos. Según el estudio ISAAC en España, el riesgo de asma en un

niño con madre asmática es más del doble que en un niño cuya madre no lo es. [59, 95]

La probabilidad de herencia del asma se cifra entre un 36% y un 79% según las diversas investigaciones realizadas en gemelos. [98] Aunque hay estudios de asma en gemelos desde hace 30 años [99], uno de los más claros y pioneros es el de Duffy et al [100], que con 3.898 pares de gemelos australianos pusieron de manifiesto que la correlación para el asma entre gemelos monocigóticos es del 65 %, mientras que en los dicigóticos es del 25 %. Entre los monocigóticos hay diferencias entre los niños y las niñas, y la correlación es mayor entre los niños (el 75 frente al 60 %). Estos autores estimaron que la herencia del asma en su población era del 60-70%. Estudios posteriores ofrecen datos parecidos. [95, 101-105].

Sin embargo, la forma de herencia es aún objeto de múltiples investigaciones. La enfermedad es genéticamente heterogénea ya que no se ha identificado un único gen responsable. [100, 106] Al no tener una base bioquímica o fisiológica perfectamente definida, se establecen dos estrategias fundamentales para la búsqueda de sus orígenes genéticos: investigación en genes candidatos relacionadas con la respuesta inmunitaria (alérgica o no) y la búsqueda amplia del genoma (estudio de polimorfismos). Hasta la fecha, más de 100 genes han sido identificados. [95] El estudio Gabriel (*A multidisciplinary study to identify the genetic and environmental causes of asthma in the european community*) [39] ha descrito diversos polimorfismos de nucleótidos relacionados con el asma: unos alelos se asocian con riesgo de enfermedad a cualquier edad, mientras que variantes del locus ORMDL3/GSDMB lo hace únicamente con enfermedad de inicio en la infancia. Parece que los genes implicados ante el daño epitelial activan la respuesta inmunológica adaptativa e inflamatoria de la vía aérea. [106] Múltiples marcadores en el cromosoma 17q21 se encuentran fuertemente

asociados al asma de inicio en la infancia. [106, 107] Otras regiones implicadas en la patogenia se ha identificado en los siguientes cromosomas: 5 (gen del receptor  $\beta_2$ , genes codificantes de diversas interleuquinas y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos) 6 (HLA), 11 (receptor IgE), 12 (interferón gamma), 14 (receptor del linfocito T). [95]

Sin embargo, el riesgo individual no puede ser determinado completamente por la genética, por lo que la interacción con el ambiente es fundamental.

### ***INTERACCIÓN GENES-AMBIENTE***

Los estudios con gemelos previamente citados ponen de manifiesto que la probabilidad de herencia del asma es de aproximadamente un 60%, por lo que el restante 40% depende del ambiente. Sin embargo, esto es una simplificación de la realidad. En la práctica, todos los individuos que padecen asma han recibido una exposición ambiental adecuada, y la totalidad de esos individuos están predispuestos genéticamente. Un razonamiento parecido es el que lleva a decir que la genética no desempeña ningún papel en el aparente aumento del asma en los últimos años, ya que no es posible que se haya producido un cambio genético en tan corto espacio de tiempo. Sin embargo, este incremento de la prevalencia de asma probablemente esté relacionado con que un mayor número de individuos genéticamente predispuestos son expuestos a los factores ambientales adecuados en un momento específico de su desarrollo inmunitario. [95, 108] Además de la contribución de los genes y del ambiente, hay que tener en cuenta la tercera variable de la ecuación: el momento de la interacción, definido como “ventana de oportunidad”. Algunos autores sostienen que dicha “ventana” puede ser distinta según la enfermedad. Así, para el asma, ese período podría extenderse sólo a los primeros meses (quizá algunos años) de la vida, mientras que, para otras enfermedades relacionadas, como rinitis alérgica, esta “ventana” podría

ser posterior. [109] La interacción adecuada entre los genes y el ambiente (mezcla de factores de riesgo y protectores) durante esta época susceptible podría poner en marcha los mecanismos inmunológicos que impidieran la evolución del sistema inmunológico desde la tendencia Th2 fetal y proalérgica hacia la Th1 antiinfecciosa. [95] La “hipótesis de la higiene”, que sostiene que el aumento de la limpieza, el menor tamaño familiar y la disminución de la exposición a gérmenes, podría explicar los incrementos en la prevalencia mundial del asma, se base en un desequilibrio en el balance Th1 y Th2. [110, 111] Los linfocitos T colaboradores, subtipo Th1 sintetizan, entre otras citoquinas, IL-2 e interferón gamma. Los Th2 producen IL-4, IL-5, IL-13 entre otras. IL-4 es una de las señales necesarias para que los linfocitos B pasen a producir IgE en lugar de IgM. En cambio, interferón gamma (producido en el curso de las infecciones virales o bacterianas) inhibe la proliferación de los Th2 y con ello la producción de IgE por parte de los linfocitos B. Por ello, una activación predominante de Th1 durante las infecciones previene la proliferación Th2 y con ello el riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas. Los pacientes asmáticos presentan un desequilibrio a favor de la población Th2 y una sobreproducción de IL-4 y 5. Se ha propuesto que las infecciones durante los primeros años de vida facilitarían la madurez de la respuesta inmune, favoreciendo un equilibrio hacia Th1 frente a Th2 (predominante en los primeros meses de vida), protegiendo así del desarrollo de manifestaciones alérgicas y asma. [109] Sin embargo, esta hipótesis está siendo sometida a debate por la evidencia actual, pues se intuye la participación de otros mecanismos más complejos.

[110]

Por otro lado, el riesgo atribuible a la atopia (predisposición hereditaria a generar IgE frente a alérgenos que no provocan esta respuesta en individuos normales) en el desarrollo del asma, se ha calculado que es del 50%. [112, 113] Este riesgo atópico parece intervenir

principalmente para las sensibilizaciones que ocurren antes de los 3 años de edad, con menor peso más allá de los 8-10 años de edad. [114]

### ***FACTORES AMBIENTALES***

Existe amplia evidencia sobre la relación de los contaminantes ambientales y el desarrollo de asma en individuos susceptibles. En el ambiente doméstico se han descrito numerosos contaminantes tales como el humo del tabaco, contaminantes procedentes de la calefacción (óxido nitroso de las cocinas de gas y partículas en la combustión de la madera), contaminantes procedentes de los materiales de construcción de los muebles e inmuebles (por ejemplo, el formaldehído e isocianatos de los contrachapados y las colas), etc. [96, 112] La exposición a altos niveles de contaminación durante los tres primeros años de vida se ha asociado con un riesgo aumento de desarrollo de asma. [115, 116] La urbanización también se ha asociado a un aumento de esta enfermedad, si bien la naturaleza exacta de esta relación no está totalmente clarificada, podría estar en relación con un aumento de contaminantes ambientales. [47] El tabaco es el contaminante más importante de los ambientes de interior. Existe evidencia de que la exposición pasiva al humo de tabaco aumenta el riesgo de enfermedad respiratoria del tracto inferior, tanto en el embarazo como en la primera infancia y en edad escolar, así como empeora los síntomas asmáticos. [98, 117, 118] La influencia deletérea del tabaquismo pasivo podría variar en función del individuo. El riesgo de asma de los niños expuestos al humo en los primeros años de la vida, podría ser de hasta 5.5 veces más, en caso de déficit de la isoforma M1 de la enzima Glutation-S-transferasa, enzima de detoxificación de metabolitos reactivos del oxígeno y de los hidrocarburos aromáticos policíclicos. [119] Se ha visto, asimismo, que el tabaquismo pasivo estimula la respuesta de tipo IgE, favoreciendo la síntesis de esta inmunoglobulina. [120] En el ambiente doméstico el epitelio de mascotas (perros y gatos) así como las deposiciones de las cucarachas son

estímulos para individuos predispuestos. Sin embargo, la exposición a ácaros del polvo es la causa más importante de alergia respiratoria en el ámbito doméstico, presentes en camas, alfombras, muebles, peluches...

Los contaminantes atmosféricos juegan un papel en el desencadenamiento de las crisis en pacientes asmáticos, sin embargo, no está tan establecido su rol como predisponentes del asma. Algunos de estos contaminantes son los siguientes: derivados del azufre, dióxido de nitrógeno, partículas diésel, monóxido de carbono, ozono (a partir del óxido de nitrógeno y de partículas volátiles por la acción solar), así como pólenes de gramíneas, árboles y malezas. [96]

### ***OTROS FACTORES***

Las infecciones virales (rinovirus, virus respiratorio sincitial...) son un factor desencadenante ampliamente estudiado, como se ha explicado en el apartado de XX). Fármacos (AINES, ácido acetilsalicílico, antibióticos, beta-bloqueantes...), la presencia de reflujo gastroesofágico, factores hormonales y psicológicos (estrés, emociones intensas), el ejercicio, aire frío, vacunaciones, veneno de himenópteros (abeja y avispa) ... se han relacionado con esta enfermedad, siendo algunos claros precipitantes de crisis de asma o factores agravantes. [42, 96] Los sulfitos (agentes antioxidantes usados en alimentación), los colorantes y conservantes alimentarios y los panalérgenos vegetales (profilinas) son, asimismo, asmogénicos. [121] La vacunación por BCG no influye en el riesgo de asma, salvo en los niños afectos de rinitis alérgica, en los que se ha asociado a una disminución del riesgo de asma. [122]

## **DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CRISIS ASMÁTICA EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA**

Las exacerbaciones o crisis asmáticas son episodios caracterizados por una aparición progresiva o abrupta de síntomas como dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico...con disminución de la función pulmonar. Estas crisis suponen un empeoramiento en el estado basal del paciente y precisan de atención y tratamiento médico para su alivio. [38, 123] Suelen presentarse en pacientes con diagnóstico ya conocido de asma, pero también pueden ser la forma de inicio de dicha enfermedad. Factores como infecciones virales, exposición a alérgenos (pólenes, contaminantes...) y/o una escasa adherencia a los tratamientos de mantenimiento, entre otros, se han identificado como factores desencadenantes (ver apartado XX). [38, 124]

La historia clínica y la exploración física generalmente son suficientes para llegar al diagnóstico, a pesar de que los síntomas más comunes (tos, sibilancias, tiraje y disnea) no son patognomónicos. Es importante preguntar por historia previa de episodios recurrentes, frecuentemente provocados por factores exógenos (alérgenos, irritantes, ejercicio o infecciones víricas). El diagnóstico diferencial se plantea principalmente en el primer episodio y con más frecuencia en los menores de 2 años. [98]

Los cuadros que con más frecuencia pueden presentar similitudes con una crisis asmática son: bronquiolitis, laringitis, neumonía, cuerpo extraño bronquial, episodios de hiperventilación (bien primarios, como cuadros psicógenos, o secundarios a trastornos metabólicos, como la cetoacidosis diabética) y otros (anillos vasculares, traqueomalacia, fibrosis quística, disfunción de cuerdas vocales, etc.). [38, 42, 98] sin olvidar que la crisis asmática puede formar parte de un cuadro de anafilaxia, cuyo diagnóstico precoz es fundamental para un correcto tratamiento. [38]

## **VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA CRISIS ASMÁTICA EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA**

A la hora de atender un paciente con una crisis asmática es fundamental establecer su gravedad para administrar el tratamiento más adecuado. Las herramientas que se explican a continuación han demostrado su utilidad en dicho proceso de valoración.

### ***TRIAJE Y TRIÁNGULO DE EVALUACIÓN PEDIÁTRICA***

El primer contacto de las familias en los SUP es en el triaje, donde a cada niño se le asigna un nivel de gravedad que ayuda a priorizar su atención y optimizar de forma global los flujos de pacientes. En los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas de triaje en el ámbito pediátrico. En nuestro SUP se emplea el sistema canadiense, *Pediatric Canadian Triage and Acuity Scale* (PaedCTAS), que consta de 5 niveles de gravedad y cuya validez ha sido previamente estudiada [125-128]. Esta escala incluye el Triángulo de Evaluación Pediátrico (TEP) como el primer paso en la valoración del estado fisiológico del paciente [129, 130]. Se trata de una herramienta recomendada por la Academia Americana de Pediatría cuyo objetivo es proporcionar una impresión general del niño, a través de la evaluación de tres componentes: apariencia, respiración y circulación. Su aplicación es rápida (conlleva menos de 1 minuto) y no precisa tocar al paciente ni aplicar ninguna técnica sobre el mismo. [129]

En la práctica diaria, cada niño es valorado por una enfermera entrenada que aplica inicialmente el TEP (primer paso), seguido de una breve entrevista con padres/cuidadores acerca del motivo de consulta (segundo paso). En los casos, en los que se objetiven signos de dificultad respiratoria a través de la aplicación del TEP, esta valoración inicial se completa con las constantes vitales: saturación de oxígeno (Sat O<sub>2</sub>) medida en aire ambiente, frecuencia respiratoria (FR) y frecuencia cardíaca (FC) como modificadores de

triaje (tercer paso). Combinando estos tres pasos, cada paciente recibe uno de los siguientes 5 niveles de gravedad: I-Resucitación, II-Emergencia, III-Urgencia, IV-Menos Urgente, y V-No Urgente. (Ver figura X) [94]

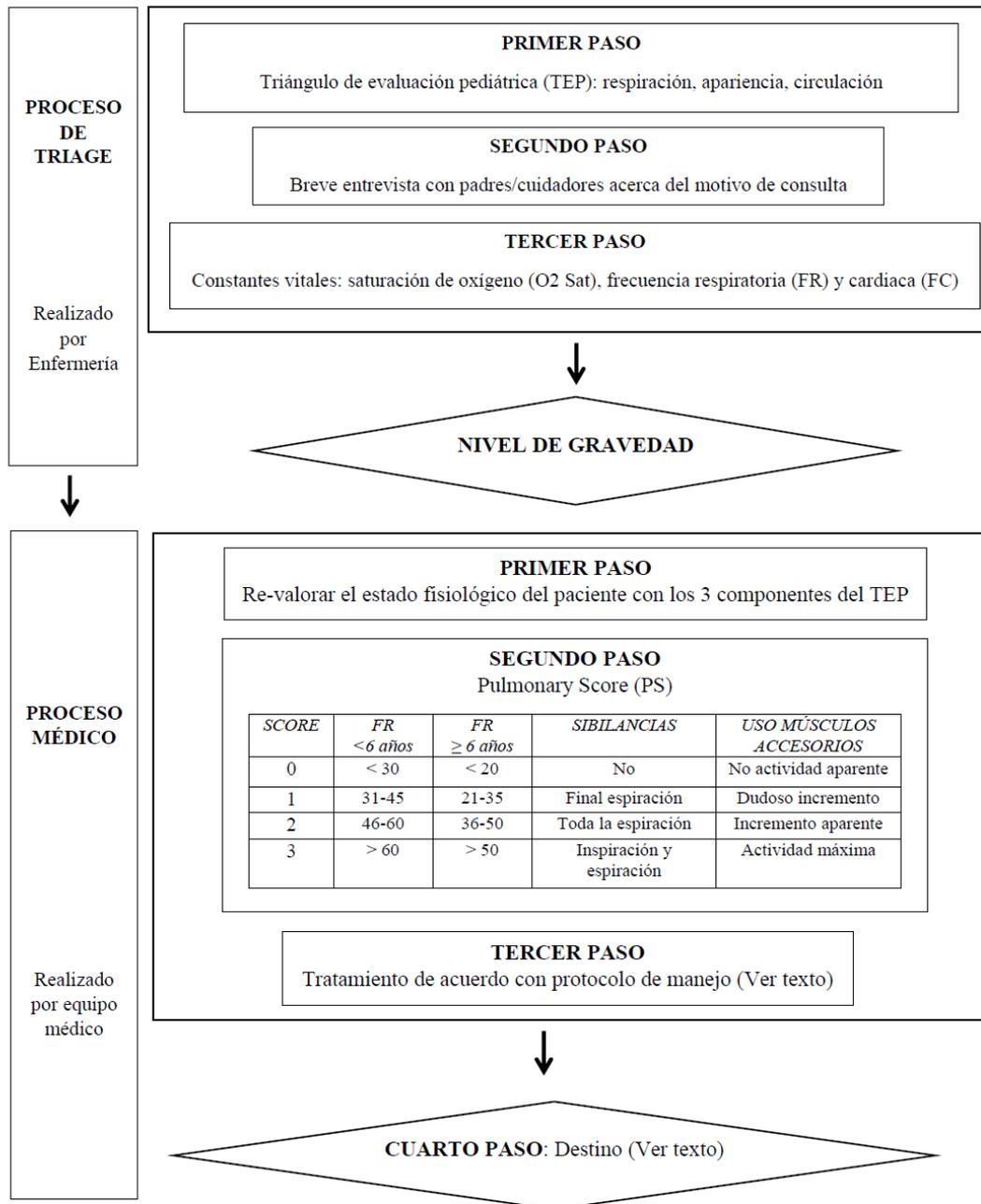


Figura X. Diagrama de aproximación y manejo de crisis asmáticas en nuestro SUP. [94]

## ESCALAS CLÍNICAS DE VALORACIÓN Y SATURACIÓN DE OXÍGENO

Una vez clasificados en el área de triaje, los pacientes son valorados por el equipo médico, que aplica de nuevo el TEP para valorar si la situación fisiológica ha cambiado. (Ver figura X) [94] Si el paciente se encuentra inestable, se inician maniobras de estabilización (algunas ya comenzadas en triaje, como apertura de vía aérea o administración de oxígeno) y la monitorización se completa con capnografía no invasiva (ver apartado de *pruebas complementarias, gasometría*). Durante la primera valoración del paciente se estima la gravedad de la exacerbación a través de una escala clínica validada, *Pulmonary Score* (PS). [131] Esta escala valora los siguientes ítems: FR estratificada por edad, sibilancias y uso de músculos accesorios (esternocleidomastoideo). La puntuación oscila de 0 a 9 (Ver Figura X) En función de la puntuación, cada paciente es clasificado en uno de los tres niveles siguientes: leve (PS <3), moderado (PS 4-6), o grave (PS >6).

SCORE	FR <6 años	FR ≥ 6 años	SIBILANCIAS	USO MÚSCULOS ACCESORIOS
0	< 30	< 20	No	No incremento aparente
1	31-45	21-35	Final espiración	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración	Incremento aparente
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración sin fonendoscopio*	Actividad máxima

Figura X. *Pulmonary Score*.

\*Si no hay sibilancias y la actividad del ECM está aumentada puntuar 3.

Combinando el valor del PS y la sat O<sub>2</sub> a cada paciente se le otorga un nivel de gravedad global. En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno se utilizará el que otorgue mayor gravedad.

Desde un punto de vista teórico, el mejor método para valorar la gravedad de una crisis asmática y la respuesta al tratamiento es la realización de una espirometría. [132] Sin

embargo, dicha técnica requiere un equipamiento especial no disponible habitualmente en los SUP, personal entrenado en su realización e interpretación y colaboración por parte del paciente. [133] Los dispositivos para medir la función respiratoria a la cabecera del paciente, si se utilizan adecuadamente, pueden aportar una medida objetiva del grado de obstrucción de la vía aérea principalmente de gran calibre y pueden ser útiles para valorar la gravedad y respuesta al tratamiento de la crisis asmática. [38, 134, 135] El test más utilizado es la medición del pico de flujo espiratorio (PEF), de escaso coste y facilidad de uso. Valora el grado de obstrucción de la vía aérea, y dicho valor puede ser comparado con el mejor registro personal del paciente. [38, 136, 137] Sin embargo, al ser una maniobra que depende del esfuerzo y el conocimiento de la técnica, es necesario cierto entrenamiento en la misma, lo que limita su uso a pacientes colaboradores y a aquéllos que no presenten dificultad respiratoria importante, dado que deben ser capaces de realizar una inhalación completa previa a la espiración forzada, para aportar un valor fiable. Por todo ello, el PEF no siempre refleja con fiabilidad el grado de obstrucción de la vía aérea, asociado al hecho de que pocas veces se cuenta con el valor del mejor registro personal, por lo que se debe recurrir a escalas de valores teóricos con relación a la talla y sexo del niño. Actualmente, la guía de práctica clínica GEMA [42] recomienda su uso en el paciente adulto, pero no hace mención en el paciente pediátrico y algunas guías internacionales recomiendan su determinación en mayores de 5 años entrenados en la técnica, si bien estos resultan una minoría en la práctica clínica diaria. [38, 42, 138, 139] En un estudio reciente realizado por el Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria de SEUP sobre el grado de cumplimiento indicadores de calidad relacionados con la atención a las crisis asmáticas en 22 SUP españoles, se observó que la determinación del PEF resultó anecdótica. [139]

Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado numerosas *escalas de valoración clínica* (más de dieciséis) con el objetivo de estratificar la gravedad de la obstrucción de la vía aérea y la respuesta al tratamiento, sin embargo, pocas han sido validadas de forma adecuada frente a una medida objetiva de función pulmonar. [131, 140-145] PS es una herramienta sencilla, ampliamente utilizada y validada frente a la medición del PEF, sin embargo, presenta algunas limitaciones tales como no haber sido validada en niños menores de 5 años y en aquéllos con crisis más graves. [Smith] Los tres ítems que incluye se encuentran asimismo incluidos en la mayoría de las escalas clínicas pediátricas. [142, 145-148]

Por su parte, el rol de la *saturación de oxígeno*, definida clásicamente como la quinta constante [149], ha sido objeto, asimismo, de amplia investigación. Valores iniciales inferiores a 92% se han considerado predictores de ingreso y re-consulta [38, 150] aunque estudios más recientes no han confirmado estos datos. [151-154] En su lugar, dicho valor medido tras el tratamiento inicial de rescate (tres tandas broncodilatadoras durante la primera hora) parece ser un mejor predictor de hospitalización. [151, 151, 154]

El papel de estas herramientas de valoración inicial de las crisis asmáticas como predictores de ingreso ha sido evaluado recientemente en un estudio llevado a cabo en nuestro SUP. En él, tanto el proceso de triaje (TEP y nivel de gravedad) como el PS (especialmente las retracciones) son útiles, no sólo a la hora de identificar a los pacientes más graves, sino también a aquéllos que con más probabilidad requerirán hospitalización tras el tratamiento inicial. Entre dichas herramientas PS puede ser considerado como el predictor más potente de ingreso, incluso en los niños más pequeños. Por su parte, un valor inicial de saturación de oxígeno inferior a 94% demostró ser factor de riesgo independiente de hospitalización, estancia prolongada en SUP e ingreso en UCIP. [94]

## *Anamnesis*

De forma paralela y complementaria a esta valoración inicial de la gravedad (a través del triaje, TEP, escala clínica y Sat O<sub>2</sub> ) y tras haber iniciado las maniobras de estabilización si éstas son precisas, se debe completar la historia clínica del paciente, prestando especial atención al tiempo de evolución de la crisis, tratamiento administrado previamente, tratamiento de mantenimiento que esté recibiendo, cambios recientes en el mismo y existencia de enfermedades asociadas. [38, 42, 155]

La anamnesis debe hacer hincapié, asimismo, en los siguientes factores, puesto que se consideran de riesgo para una crisis asmática grave:

- Antecedentes de ingreso en UCIP, de crisis graves o de inicio brusco con rápido empeoramiento. [38, 156]
- $\geq 2$  hospitalizaciones o  $\geq 3$  visitas a urgencias en el año previo. [38, 156]
- Visitas a urgencias en el mes previo. [42]
- Uso reciente o concomitante de corticoides sistémicos. [38, 156]
- No tratamiento actual con corticoides inhalados. [38, 156, 157]
- Inadecuado seguimiento, incumplimiento del tratamiento. [38, 158]
- Sobreutilización de salbutamol en el último mes. [38, 159, 160]
- Alergia alimentaria. [38, 161, 162]
- Problemas psicosociales. [38, 158]

No se debe olvidar que exacerbaciones severas también pueden ocurrir en pacientes con asma leve o con buen control terapéutico. [38,163, 164 ]

## **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

Las guías de práctica clínica no las recomiendan de forma rutinaria, solo en casos graves, de evolución tórpida o en los que exista duda diagnóstica [38, 42]

### ***DETERMINACIÓN DE GASOMETRÍA Y MONITORIZACIÓN DE CAPNOGRAFÍA***

La gasometría aporta información acerca del estado de la ventilación y oxigenación del paciente. Se recomienda en casos graves o con deterioro progresivo a pesar del tratamiento de rescate. Valores de presión parcial de oxígeno inferiores a 60 mmHg y/o presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) superiores a 45 mmHg indican insuficiencia respiratoria. La somnolencia asociada a dificultad respiratoria debe alertar de riesgo de retención de  $\text{CO}_2$ . [38, 165] Sin embargo, presenta el inconveniente de precisar extracción de muestra sanguínea, con la molestia y ansiedad que ello ocasiona en el paciente pediátrico, asociado al hecho de que proporciona solamente un valor que refleja el estado fisiopatológico en un momento dado. Por ello, mejorar la información acerca del estado ventilatorio de las crisis asmáticas, especialmente en las de mayor gravedad, resulta de gran ayuda en su manejo. [166]

En este sentido, en los últimos años se ha extendido el uso de la *capnografía no invasiva* en el ámbito de los SUP, que permite monitorizar la presión parcial de  $\text{CO}_2$  espirado en pacientes con respiración espontánea. [167] Esta técnica ha demostrado aportar una medida fidedigna del estado ventilatorio en niños sanos y en aquéllos con enfermedades respiratorias [168, 169], además de una buena concordancia con los valores de la gasometría. [168, 170]

En el escenario de anestesia y reanimación se emplea desde hace más de 30 años, como parte fundamental de la monitorización. El avance tecnológico ha permitido desarrollar

capnógrafos portátiles, fáciles de usar, que ofrecen lecturas precisas tanto en pacientes intubados como con ventilación espontánea pudiendo valorar de forma continua y no invasiva el metabolismo, la perfusión y la ventilación de los pacientes a tiempo real. Dichos dispositivos ofrecen el valor numérico del  $\text{CO}_2$  exhalado (capnometría), el registro gráfico de la eliminación del mismo (capnograma) y la frecuencia respiratoria del paciente. Esta monitorización conjunta permite detectar precozmente problemas ventilatorios, como apnea, obstrucción de la vía aérea o hipoventilación. La detección de estos eventos graves puede demorarse (incluso entre 2-4 minutos) cuando se emplea únicamente pulsioximetría. Por ello, se recomienda su empleo en la atención al paciente crítico, en procedimientos de sedo-analgesia, así como en situaciones en las que interese valorar la perfusión y el metabolismo del paciente (p. ej. cetoacidosis diabética o gastroenteritis aguda con repercusión en el estado general). [171-174]

En un capnograma normal se pueden distinguir las siguientes fases (ver Figura X):

. Fase I: período comprendido entre el final de la inspiración y el comienzo de la siguiente espiración, durante el cual se ventila el espacio muerto formado por la vía aérea superior y parte del árbol bronquial que no tienen capacidad de intercambiar gases. En esta fase la presión parcial de  $\text{CO}_2$  es la ambiental. Al conectarse el capnógrafo reconoce esta presión de  $\text{CO}_2$  ambiental y la asimila al valor cero, proceso conocido como “autocero”, creando una línea isoelectrica en el gráfico.

. Fase II: se inicia un rápido ascenso de  $\text{CO}_2$  al inicio de la espiración por la eliminación de  $\text{CO}_2$  del espacio muerto mezclado con  $\text{CO}_2$  alveolar.

. Ángulo alfa ( $\alpha$ ): Se dibuja entre la fase II y III. Normalmente este ángulo se encuentra entre 100 y 110 grados y se hace prominente con el incremento de la pendiente de la fase III la cual es dependiente del estado de la ventilación/perfusión.

. Fase III (o meseta alveolar): corresponde a la exhalación del  $\text{CO}_2$  del aire procedente de los alvéolos, observándose un ascenso lento y progresivo hasta alcanzar el punto donde la presión parcial de  $\text{CO}_2$  es máxima (punto D). El valor de esta presión parcial de  $\text{CO}_2$  al final de la espiración es el  $\text{CO}_2$  tele-espiratorio o  $\text{EtCO}_2$  (*end-tidal*  $\text{CO}_2$ ).

. Fase IV: comienza la fase inspiratoria en la que la presión parcial de  $\text{CO}_2$  decrece rápidamente hasta llegar a cero.

. Ángulo beta ( $\beta$ ): Se describe después de la fase III y antes de la rama descendente. Se utiliza para valorar el fenómeno de re-respiración incrementándose desde 90 a 180 grados.

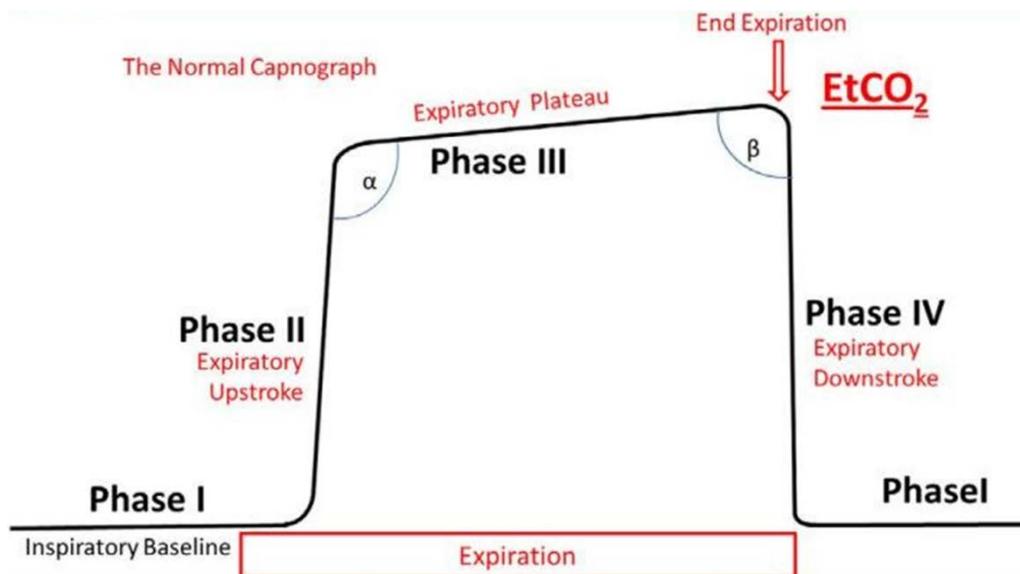


Figura X. Descripción de un capnograma normal. Fase I (ventilación del espacio muerto); Fase II (incremento de  $\text{CO}_2$ ); Fase III o meseta alveolar; Fase IV (inspiración)

Durante una crisis de broncoespasmo, se puede observar que la meseta alveolar o fase III comienza a convertirse en una pendiente cuyo ángulo de inclinación ( $\alpha$ ) será directamente proporcional a la gravedad del cuadro clínico. Esto se debe al enlentecimiento en la salida del aire desde las zonas broncoespásticas, en las que se produce atrapamiento aéreo, y otorga a la morfología de la onda de capnógrafo la típica imagen en “aleta de tiburón”

(ver figura X). La monitorización con capnografía puede valorar en tiempo real los cambios ventilatorios que presenta el paciente durante la asistencia médica y así valorar la eficacia del tratamiento.

En las crisis de broncoespasmo leve, el paciente mantiene una taquipnea compensadora con hiperventilación y, por tanto, niveles bajos de EtCO<sub>2</sub>. Sin embargo, si la obstrucción no se resuelve y progresa, la taquipnea se mantendrá durante una segunda fase (crisis moderada), mientras el EtCO<sub>2</sub> comienza a aumentar, para finalmente desembocar en una tercera fase (crisis grave), en la que la taquipnea posiblemente haya desaparecido para dar paso a una bradipnea por agotamiento muscular, lo que unido al cuadro de broncoespasmo grave provoca una hipoventilación con elevación del EtCO<sub>2</sub>. Finalmente, si el tratamiento no resulta eficaz, los valores de EtCO<sub>2</sub> caerán progresivamente hasta llegar incluso a límites normales o más bajos inclusive, debido a una respiración superficial (tipo *gaspings*), por extremo agotamiento que pronostica una parada respiratoria inminente. [175, 176] (Ver Figura X).

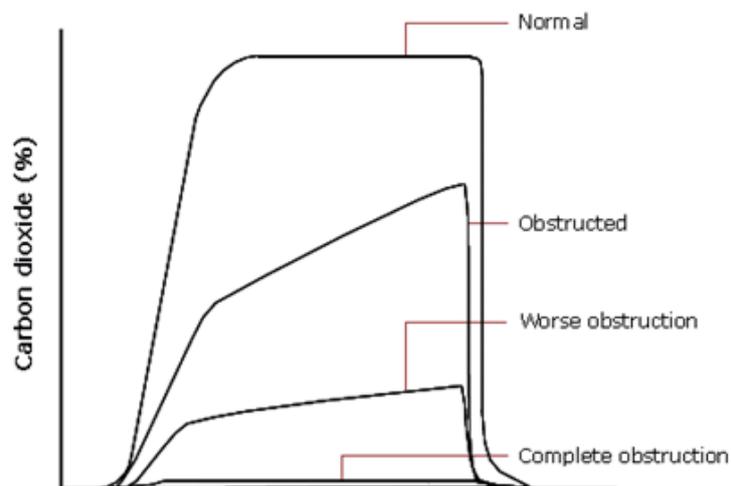


Figura X. Onda de capnografía con distintos grados de obstrucción de la vía aérea.

En los últimos años, múltiples estudios han mostrado un valor añadido, más allá de la monitorización de la función respiratoria, como predictores de ingreso hospitalario desde

los SUP, así como herramientas de triaje en el ámbito prehospitalario o de transporte sanitario. [177, 178]

### ***RADIOGRAFÍA DE TÓRAX***

Se recomienda en situaciones en las que persiste una auscultación asimétrica o hipoxemia a pesar del tratamiento y en los casos graves. Las principales complicaciones objetivadas mediante esta técnica son aire extrapulmonar, consolidación neumónica, atelectasia...También aporta información para el diagnóstico diferencial: silueta cardiaca, signos de presencia de cuerpo extraño... [38, 179]

## MANEJO DE LA CRISIS ASMÁTICA EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA

El manejo del niño con una crisis asmática en Urgencias se fundamenta en 2 aspectos: la identificación de los pacientes con una crisis asmática moderada-grave y la administración precoz de la medicación adecuada a los pacientes que lo precisen. Se debe corregir la hipoxemia mediante la administración de oxígeno suplementario y revertir lo antes posible la obstrucción al flujo aéreo, así como reducir la posibilidad de su reaparición, mediante la utilización de broncodilatadores de acción corta y corticoides orales. [38, 42, 76, 180]

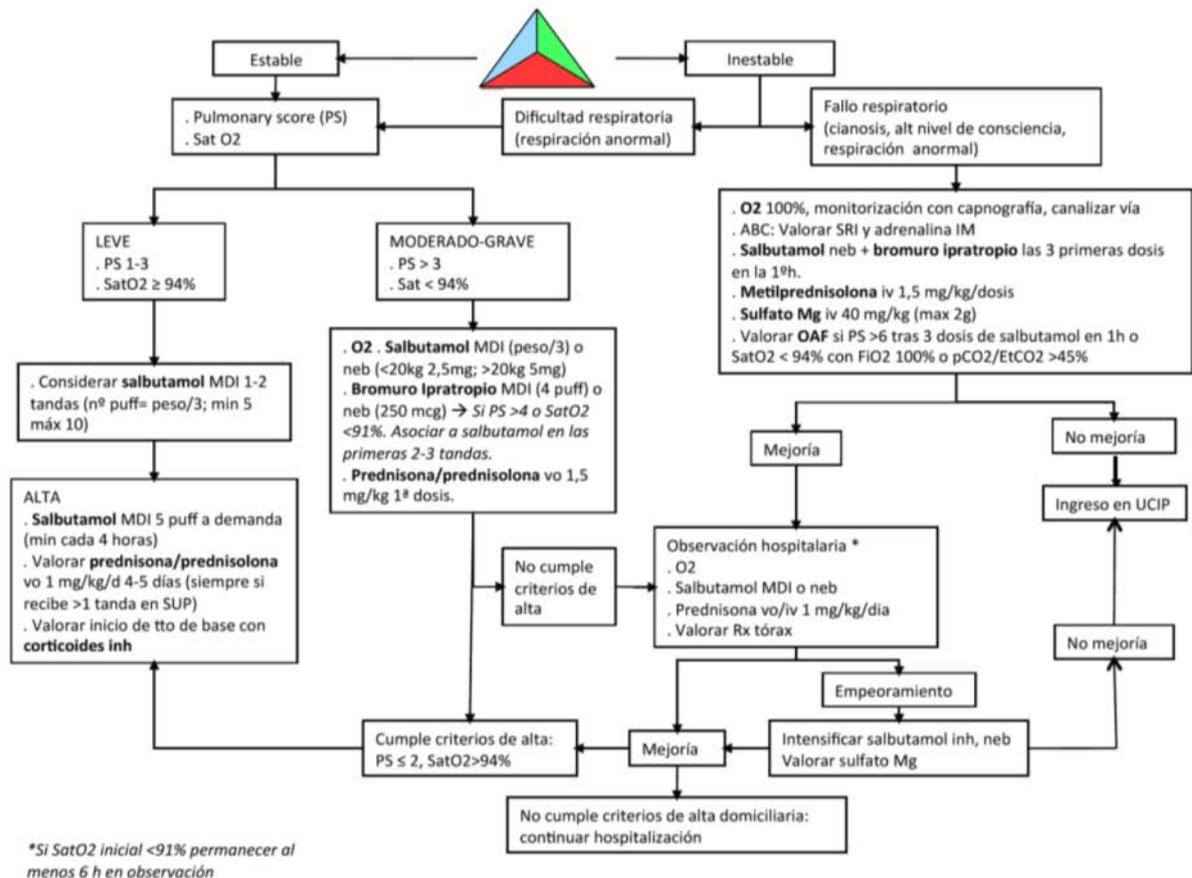
El algoritmo de manejo empleado en nuestro SUP se recoge en la figura X. Los pacientes son tratados de acuerdo con dicho protocolo. El tratamiento farmacológico y las dosis recomendadas se basan en la evidencia recogida en las guías de práctica clínica. [38, 42]

En función de la gravedad inicial (valorada mediante el TEP, PS y Sat O<sub>2</sub> ) los pacientes reciben 2-3 tandas inhalatorias de β<sub>2</sub> -agonistas (salbutamol), con un intervalo de 20 minutos durante la primera hora de tratamiento. Las dosis siguientes son administradas en función de la evolución del paciente y bajo criterio del médico responsable. En casos graves y moderados seleccionados se asocia bromuro de ipratropio a las 2-3 dosis iniciales de salbutamol. La dosificación e indicaciones se recogen en el apartado XX. La oxigenoterapia suplementaria se administra en situaciones de distrés respiratorio y/o para mantener una Sat O<sub>2</sub> ≥93%.

Los corticoides orales son administrados durante la primera hora de tratamiento, en las crisis moderadas y graves, así como en aquéllas leves que no responden al tratamiento de rescate inicial. Las indicaciones se discuten más ampliamente en el apartado XX.

Otros tratamientos como sulfato de magnesio intravenoso o la oxigenoterapia de alto flujo (OAF) se reservan para casos graves en los que el tratamiento inicial de rescate ha fracasado.

Los criterios de hospitalización son la falta de respuesta al tratamiento y/o hipoxemia persistente. En aquellos casos en los que persista PS de gravedad, Sat O<sub>2</sub> <90% con FiO<sub>2</sub> >0.4, o pCO<sub>2</sub> >45 mmHg a pesar de tratamiento de rescate se valorará iniciar OAF y si éste fracasa considerar ventilación no invasiva en UCIP.



## **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS CRISIS ASMÁTICAS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA**

Los siguientes tratamientos se recomiendan en el manejo de las crisis asmáticas con el objetivo de alcanzar una mejoría de forma rápida y mantenida. [38, 181]

### ***OXIGENOTERAPIA***

Se recomienda la administración de oxígeno suplementario en todos los pacientes inestables durante el proceso de estabilización, en las crisis graves y en aquellas moderadas con gran trabajo respiratorio. Además de estas indicaciones clínicas, la constatación de hipoxemia mediante pulsioximetría marca asimismo la necesidad de esta terapia. Su administración debe realizarse con el dispositivo más cómodo para el paciente (cánulas nasales, mascarilla facial) y a la dosis menor que mantenga una Sat O<sub>2</sub> en el objetivo marcado (Sat O<sub>2</sub> ≥94% para los lactantes y Sat O<sub>2</sub> ≥92% para el niño mayor) Si no se dispone de pulsioximetría, debe mantenerse según criterios clínicos y no retirarse mientras persista la sintomatología. [38, 42]

### ***AGONISTAS B2-ADRENÉRGICOS INHALADOS DE ACCIÓN CORTA***

Son la primera línea de tratamiento por su mayor efectividad y menores efectos secundarios. [182-186] Se deben administrar preferentemente con un inhalador presurizado con cámara espaciadora (MDI), ya que esta forma de administración es tan efectiva como la de los nebulizadores, en el tratamiento del episodio agudo de asma. [187-189] La eficacia de ambos métodos de dispensación ha sido medida en múltiples estudios mediante escalas clínicas, función pulmonar y saturación de oxígeno, siendo los resultados similares. [190-196] Sin embargo, el menor tiempo empleado en administrar la medicación y el menor número de efectos secundarios, favorece el uso de inhaladores con cámara espaciadora. [189, 197] De hecho, las últimas guías de práctica clínica

concluyen que dicha administración ha demostrado ser la forma más coste-efectiva y eficiente, con un nivel de evidencia A, en crisis leves y moderadas, en todos los grupos de edad, incluyendo los menores de 2 años. [38, 195, 196, 198]

Existe, sin embargo, menos evidencia en las crisis graves y, aunque diversos estudios han demostrado una eficacia equivalente asociada a una alta aceptación por parte de padres y pacientes [199-202], en situaciones de gran trabajo respiratorio, hipoxemia significativa o muy escasa colaboración la nebulización con administración de oxígeno simultánea puede resultar la forma de dispensación más idónea.

Aunque existe amplia evidencia de que los broncodilatadores administrados por medio de inhaladores presurizados, utilizando cámaras espaciadoras, son tan eficaces como los administrados mediante nebulizador, existen una serie de connotaciones que continúan dificultando su implantación en los SUP. [197]

El uso del nebulizador está ampliamente arraigado en urgencias y además de su eficacia, presenta ventajas adicionales que le convierten, en muchos casos, en el método de elección. Su principal ventaja estriba en la posibilidad de administrar conjuntamente oxígeno, lo que permite utilizarlo en la crisis asmática grave. Otras ventajas son la menor necesidad de supervisión del tratamiento por parte del personal sanitario y la seguridad en su efecto que otorga la experiencia de su uso durante años. Sin embargo, también tiene inconvenientes, entre los principales su lentitud (10-20 minutos por dosis), su efecto “mágico” que disminuye la confianza, por parte de los padres, en el tratamiento domiciliario con inhaladores. Asimismo, el frío y la humedad puede ser irritantes y limitar el tiempo de tolerancia por parte del paciente, asociado al hecho de que únicamente un 2-10% de la dosis se deposite en el pulmón, porcentaje que desciende en situaciones de disnea intensa o llanto continuo. [197, 203]

La inhalación con cámara espaciadora, además de ser tan eficaz como la administración por vía nebulizada en crisis leves y moderadas, presenta varias ventajas: mayor eficiencia (se requiere menor dosis total, respecto a la nebulización, para el mismo grado de broncodilatación, menor tiempo de dispensación y mayor rapidez en alcanzar el efecto terapéutico), menos efectos secundarios por un depósito superior en pulmón (10-25% de la dosis administrada) [186, 203] así como evitación de errores de dosificación asociados a las pautas de salbutamol nebulizado. Resulta, además una oportunidad para instruir a los padres y comprobar la técnica inhalatoria que aplican en el domicilio, así como reforzar la confianza de la familia en el tratamiento que van a continuar administrando. [187, 189, 199] Este último aspecto requiere una formación de médicos y enfermeros y dedicar un tiempo a la educación de las familias. [139] Las principales desventajas son la dificultad de usar este método en la crisis asmática grave y cuestiones logísticas, como la necesidad de disponer de cámaras en los SUP y realizar un mantenimiento adecuado de las mismas. Por otro lado, la media de depósito del fármaco puede estar interferido por una inadecuada técnica, por lo que es preciso una adecuada instrucción a las familias. [197, 204]

En nuestro SUP, se modificó el protocolo de manejo de la crisis asmática en 2002, utilizando como primera elección la administración de broncodilatadores con MDI y espaciador en lugar de su nebulización. Antes de introducir este cambio, el protocolo se consensuó con el resto de centros sanitarios de la región y se formó al personal de urgencias en el manejo de la técnica. Se observó una adherencia al nuevo protocolo del 97%, asociado a una eficacia global del tratamiento, duración de la estancia en urgencias y necesidad de hospitalización y tasa de re-consulta, superponible a la obtenida con la nebulización. No se objetivaron inconvenientes por parte de las familias y, de hecho,

supuso una oportunidad para revisar y educar a los padres en el manejo de estos dispositivos. [186, 197].

En el estudio realizado recientemente por el Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria de SEUP sobre el grado de cumplimiento indicadores de calidad relacionados con la atención a las crisis asmáticas en 22 SUP españoles, se observó que el tratamiento con inhaladores y cámara espaciadora sólo se cumplió en el 34.3% de los episodios analizados. Al analizar los hospitales de manera individual, solo se alcanzó el estándar (utilización de inhaladores con cámara en más del 50%) en 8 centros. [139]

Las dosis recomendadas y los tiempos de administración dependen de la gravedad de la crisis y de la respuesta a las dosis iniciales. [42] El fármaco más utilizado es el salbutamol, disponible en inhalador presurizado, solución para nebulizar y en polvo seco. La terbutalina en polvo seco es otra opción para el tratamiento de la crisis en niños mayores que utilicen correctamente dicho sistema. [205, 206] Conviene recordar que es preciso que el paciente tenga un flujo inspiratorio mínimo (alrededor de 50 litros por minuto) para que este método de inhalación sea eficaz, correspondiendo a una edad alrededor de 6 años. Por este motivo, no se recomienda en el manejo de crisis por debajo de esa edad ni en aquéllas que por su gravedad no alcancen dicho flujo inspiratorio mínimo, dado que la llegada al pulmón del fármaco sería insuficiente. [197] Su efecto se inicia a los pocos segundos, alcanza su máximo a los 30 minutos, con vida media entre 2-4 horas. El tratamiento inicial suele realizarse con tres dosis de broncodilatador en la primera hora (cada 20 minutos). Posteriormente se administrará a demanda, siendo habitualmente bien tolerados. [38] Se han descrito como efectos secundarios más frecuentes, aunque de escasa relevancia clínica, temblores, hiperactividad, vómitos y taquicardia. El riesgo de dichos efectos no deseados aumenta al ser administrados por vía nebulizada, ya que una parte no despreciable de la medicación se deposita en área facial y orofaringe, con la

consiguiente absorción sistémica. [186] Con dosis altas repetidas, pueden provocar hipopotasemia e hiperglucemia, en general sin repercusión clínica ni electrocardiográfica. [191,193, 196]

El inhalador debe administrarse en tandas de 5-10 pulsaciones de 100 µg hasta conseguir la respuesta clínica. En los últimos años ha existido controversia sobre la equivalencia de dosis entre la vía nebulizada y la inhalada. La dosis más habitual de salbutamol nebulizado es 0,15-0,2 mg/kg y diversos estudios han propuesto proporciones muy dispares entre MDI y nebulización, en un rango tan amplio como 1:2 a 1:10 (MDI: nebulización). [189, 199, 191, 195, 196, 201, 207] Un estudio realizado en nuestro SUP comparó dos dosis diferentes de broncodilatadores administradas mediante MDI con cámara espaciadora: número de pulsaciones igual al peso dividido entre dos (0.05 mg/kg de salbutamol o 0,12 mg/kg de terbutalina) por un lado y número de pulsaciones igual al peso dividido entre tres (0.03 mg/kg de salbutamol o 0.08 mg/kg de terbutalina) por otro, resultando igualmente eficaces, sin diferencias en score de gravedad, saturación de oxígeno, número de dosis ni tasa de ingreso. Estos hallazgos contribuyeron a reconsiderar el uso de dosis altas de broncodilatadores, al menos en la mayoría de las crisis asmáticas en niños. [185]

En los casos que precisen tratamiento con nebulización, existe controversia entre la terapia continua o intermitente. Estudios recientes concluyen que la nebulización continua no ofrece grandes ventajas respecto a la intermitente, en iguales dosis totales administradas. [38, 189, 208-210]

Por último, respecto a otras formas de administración, no existe evidencia para apoyar el uso rutinario de β<sub>2</sub>-agonistas por vía intravenosa en pacientes con crisis graves. [38, 211]

## ***BROMURO DE IPRATROPIO***

Los agentes anticolinérgicos, como el bromuro de ipratropio, han demostrado su eficacia como broncodilatadores en la infancia. [38, 212-216] El bromuro de ipratropio presenta probada eficacia broncodilatadora cuando se administra en solitario. [217, 218] Su acción se inicia más lentamente en comparación con los fármacos  $\beta$ 2-agonistas, pero es más prolongada. Además, en algunos estudios, se ha comprobado que potencia y alarga el efecto broncodilatador de los  $\beta$ 2-agonistas. [219-221]. Por estos motivos, ha sido un fármaco utilizado en las crisis asmáticas como complemento al tratamiento broncodilatador con otros principios activos, en segunda línea, tras el fracaso o escaso éxito de los anteriores. [212-215]

Las guías de práctica clínica más recientes recomiendan la administración simultánea de dosis repetidas y precoces de bromuro de ipratropio asociado a salbutamol, durante las 2 primeras horas de tratamiento. [38, 42, 216] Dicha asociación se ha demostrado eficaz y segura, estando indicada en crisis asmáticas graves o crisis moderadas que no responden a la administración inicial de  $\beta$ 2-agonistas. Produce una mejoría más rápida de los síntomas y la función respiratoria [222-223] y una disminución en la tasa de hospitalización [38, 212, 224, 225], sin efectos perjudiciales. [222-223] El efecto más acusado se ha demostrado en los niños de mayor edad y con crisis más graves. [197, 222-223] Es posible que en estos últimos el componente vagal del broncospasmo sea más relevante que en los pacientes con crisis más leves. [220, 226] Una revisión posterior de la colaboración Cochrane concluye que, en los lactantes, su uso en combinación con los  $\beta$ 2-agonistas inhalados se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las crisis más graves, con mejoría en la escala clínica de valoración. [227]

La dosis con cámara de inhalación es de 40-80  $\mu$ g (2-4 pulsaciones) y por vía nebulizada es de 250  $\mu$ g en menores de 30 kg y 500  $\mu$ g en mayores de 30 kg, con intervalos iniciales

de 20 minutos durante la primera hora, y posteriormente, en casos seleccionados cada 4-6 horas. El efecto máximo, que no se mantiene, se produce con las primeras dosis, por lo que sólo se recomienda durante las primeras horas de tratamiento. En pacientes hospitalizados, la adición de este fármaco a los  $\beta_2$ -agonistas no ha demostrado un efecto beneficioso sobre la duración de la estancia. [38, 228]

### ***SULFATO DE MAGNESIO***

La administración de sulfato de magnesio de forma rutinaria no está indicada, aunque en pacientes seleccionados, con crisis graves o hipoxemia persistente a pesar de tratamiento inicial de rescate, una dosis única de 40 mg/kg (máximo 2 g) en perfusión lenta (durante 20 minutos) [229] reduce la necesidad de hospitalización (nivel de evidencia A). [38, 42, 230-232]

El uso por vía nebulizada es más controvertido. Una revisión de la colaboración Cochrane sobre el efecto del sulfato de magnesio nebulizado mostró solo una mejora de la función pulmonar en la exacerbación asmática grave del adulto añadido a los  $\beta_2$ -agonistas inhalados (nivel de evidencia B). [38, 42, 233] Un ensayo clínico reciente, en población adulta, no demostró que la adición de sulfato de magnesio por vía nebulizada al tratamiento habitual mostrara beneficio, comparado con placebo, mientras que por vía intravenosa juega un papel limitado; sin embargo, no se incluyeron en el diseño los casos más graves. [38, 234]

Estudios posteriores en población pediátrica no han objetivado beneficio en su uso nebulizado y un reciente meta-análisis concluye que la administración por vía intravenosa mejora de forma significativa la función pulmonar y disminuye la tasa de hospitalización, mientras que por vía nebulizada no se observan dichos beneficios. [235, 236]

## ***CORTICOIDES INHALADOS (CI)***

Son fármacos bien tolerados y conocidos como tratamiento de mantenimiento. En niños mayores de 3 años la eficacia de los CI está suficientemente contrastada, con mejoría en los parámetros clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, con una mejor calidad de vida, reducción del riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones, por lo que constituye la primera línea de tratamiento. [42, 237]

Sin embargo, su papel en el tratamiento agudo aún no está bien esclarecido en el escenario de urgencias pediátricas, sin claras indicaciones en cuanto al perfil de pacientes, elección del principio activo, el régimen terapéutico, la duración del mismo... y todo ello asociado a un coste elevado. [38]

Aunque en una revisión de la colaboración Cochrane el uso precoz de altas dosis de CI administrados durante la primera hora de manejo de la crisis parece reducir la necesidad de hospitalización en pacientes que no estaban siendo tratados de forma concomitante con glucocorticoides sistémicos [38, 238, 239], no hay suficiente evidencia científica para recomendar el uso de CI como tratamiento alternativo a los glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de las crisis asmáticas. La asociación de CI con corticoides sistémicos ofrece, asimismo, evidencias conflictivas: no existen datos concluyentes acerca de que los CI produzcan cambios clínicamente importantes en la función pulmonar o en las escalas de valoración clínica cuando se asocian a las formas de presentación sistémicas. [38, 238-241]

Los CI se recomiendan como parte del tratamiento domiciliario tras una crisis grave, dado que ésta es un factor de riesgo para futuras exacerbaciones (nivel de evidencia B) y asimismo se ha demostrado que reducen el riesgo de hospitalización y fallecimiento (nivel de evidencia A). [38, 242] Sin embargo, el pronóstico a corto plazo medido como tasa de

reconsulta con ingreso, persistencia de síntomas o calidad de vida no parece verse afectado de manera significativa al asociar al alta CI a la corticoterapia oral. No obstante, dado sus efectos beneficiosos a medio y largo plazo se mantiene dicha recomendación, especialmente en pacientes con criterios de asma persistente y, como se ha comentado previamente, tras crisis graves. [38, 238, 239, 243]

Los corticoides sistémicos son discutidos en el apartado siguiente.

## ***OTROS TRATAMIENTOS***

### ***ADRENALINA***

El uso de adrenalina parenteral no está indicado en el tratamiento rutinario de la exacerbación asmática, salvo que ésta se produzca en el contexto de una anafilaxia y, muy rara vez, en pacientes que presentan obstrucción grave al flujo aéreo y la terapia broncodilatadora resulte ineficaz. [42]

### ***HELIOX***

El heliox no tiene un lugar en el manejo rutinario de la exacerbación, aunque puede considerarse en pacientes que no respondan al tratamiento habitual [42, 244, 245], pudiendo ser utilizado para nebulizar  $\beta_2$ -agonistas [42, 246]

### ***ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS***

No existen datos concluyentes que respalden actualmente su uso tanto por vía oral como intravenosa, en las exacerbaciones. Estudios con pequeño tamaño muestral han mostrado mejoría en parámetros de función respiratoria pero su rol en el manejo de las crisis aún requiere mayor investigación. [GINA, 410 Ramsay, 411 Watts, GEMA]

### ***ANTIBIÓTICOS***

No existe evidencia que apoye el uso de antibióticos, salvo que haya una sospecha clínica clara de infección respiratoria. [GINA, GEMA]

### ***TEOFILINAS***

Las teofilinas no deben emplearse en la agudización por la menor eficacia comparada con salbutamol y su menor seguridad. [GINA, GEMA, Nair]

## **IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO CORTICOIDEO EN LAS CRISIS ASMÁTICAS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA**

El manejo de las exacerbaciones asmáticas se basa en dos pilares terapéuticos: el tratamiento del broncoespasmo agudo con broncodilatadores (descrito en el apartado anterior) y la reducción de la inflamación de la vía aérea con corticoides. Las guías internacionales de práctica clínica recomiendan el uso de corticoides orales como uno de los pilares esenciales del tratamiento. [GINA, 388 Manser, NAEPP, Akinbami, Scarfone, Rowe] Está demostrada su acción antiinflamatoria, asociada a la potenciación de los efectos de los broncodilatadores (ver apartado X) Asimismo, su empleo precoz en las reagudizaciones asmáticas previene re-consultas, ingresos hospitalarios y disminuye el número total de dosis de broncodilatadores, sin un aumento aparente en los efectos secundarios (náuseas, temblores y dolor de cabeza). Su indicación es clara en las exacerbaciones moderadas y graves, y en aquéllas leves que no responden de manera inmediata y completa a los  $\beta$ - agonistas de acción corta, o si el paciente presenta antecedentes de crisis graves. [Scarfone, Rowe, Rowe-Spooner, Anales consenso tto, Edmonds, Rachelefsky, Rowe BH-Edmonds ML-Spooner] Se recomienda su empleo durante la primera hora de presentación en el SUP [Rowe-early, Edmonds] y, de hecho, dicha administración es un indicador de calidad de atención a los pacientes asmáticos. [Knapp]

Revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane incluyendo ensayos clínicos, concluyen que los pacientes que reciben tratamiento con corticoide presentaron menor tasa de re-consultas durante los primeros 7-10 días [riesgo relativo (RR): 0.38; 95% intervalo de confianza 95% (IC): 0.2-0.74] y dicho efecto protector se mantenía durante las 3 primeras semanas (RR: 0.47; IC 95%: 0.25-0.89), con menor tasa de hospitalización (RR: 0.35; IC 95%: 0.13-0.95). Teniendo en cuenta estos resultados se ha estimado que

tan sólo es necesario tratar a 13 pacientes para prevenir una re-consulta en los siguientes 7-10 días y a 16 pacientes para prevenir una re-consulta con ingreso.

En un estudio realizado en nuestro SUP en 2003, [Mintegi-Benito-Emergencias] la tasa de re-consulta durante la primera semana disminuyó tras aumentar de forma significativa el número de pacientes que recibía tratamiento precoz con corticoide oral, sin que se observasen diferencias en otros aspectos como porcentaje de pacientes con tratamiento de mantenimiento o manejo domiciliario con  $\beta$ 2-agonistas.

Al comparar las vías de administración, tanto la oral como la intramuscular se han demostrado eficaces a los 7-10 días. Se recomiendan reservar la vía intramuscular para aquellos casos con problemas de adherencia o en determinadas situaciones (problemas sociales, problemas mentales...) que dificulten el cumplimiento. [Rowe-corticos] Aunque no se pueden establecer comparaciones directas entre la vía de administración oral y la intravenosa, la magnitud en la reducción de la tasa de ingreso parece mayor con la vía oral (OR: 0.24, CI 95%: 0.11- 0.53) que con la intravenosa (OR: 0.68, CI 95%: 0.39- 1.21). Sin embargo, conviene destacar que los datos sobre la vía oral provienen de ensayos clínicos en niños, mientras que los de la terapia intravenosa de estudios de adultos y pediátricos, por lo que la vía oral se ha demostrado particularmente eficaz en la población pediátrica y es considerada de elección. [Rowe-early..., Consenso tto Anales] Los estudios realizados en niños comparando ambas vías encontraron una efectividad similar, con un coste inferior para la vía oral. [Barnett, Becker, Hendeles] Becker et al compararon prednisona vía oral (2 mg/kg, dos dosis diarias) con metilprednisolona vía intravenosa (1 mg/kg, cada 6 horas) en niños asmáticos hospitalizados. No se encontraron diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria, tiempo necesario para espaciar las dosis de broncodilatador ni en el PEF (en aquellos pacientes colaboradores para dicha técnica). El tiempo de oxigenoterapia suplementaria requerido fue significativamente menor en el

grupo tratado por vía oral, siendo el coste hospitalario estimado total 10 veces inferior.

[Becker] Por otro lado, no parece que haya diferencias claras con respecto a la función pulmonar, sin embargo, esta conclusión se basa únicamente en pocos estudios disponibles, por lo que debe tomarse con cautela. [Rowe-Spooner-Corticosteroids]

Las guías de práctica clínica más recientes concluyen que la vía de administración de elección de los glucocorticoides es la oral, al ser tan efectiva, rápida, menos invasiva y más económica que la intravenosa. El régimen clásico de tratamiento consiste en un ciclo de prednisona/prednisolona oral durante 3-5 días, en una pauta de 1 ó 2 dosis diarias, debido a su semivida biológica de 12-36 horas. La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día (máximo 40- 60 mg) (nivel de evidencia B) [GINA] o hasta la resolución, suspendiéndose sin reducción de dosis si su administración se mantiene menos de 10 días. [Anales consenso tto] No parece que haya diferencias en los beneficios clínicos obtenidos con una dosis de 1 mg/kg/día frente a 2 mg/kg/día, pero se han observado más alteraciones en el comportamiento (de tipo hiperactividad o ansiedad) con las dosis más altas, por lo que se recomienda el intervalo inferior para las crisis no graves. [Kayani, Mortimer] Respecto a la duración, las guías australianas recomiendan 5 días, [National Asthma Council Australia] mientras que las británicas 3 días [British] y las americanas [Bethesda 2007] entre 3 y 10 días. Un ensayo clínico comparó ciclos de 5 días frente a 3 días, sin encontrar beneficios con el ciclo prolongado, en pacientes manejados ambulatoriamente. [Chang] La vía intravenosa (1-2 mg/kg de metilprednisolona) se reserva para situaciones de disnea tan intensa que impida la deglución, intolerancia oral por vómitos o ventilación mecánica (invasiva o no). [GINA, GEMA, Ratto, Harrison] En aquellos pacientes en tratamiento de mantenimiento previo con CI, no se recomienda reducir la dosis de la pauta oral dispensada durante la crisis (evidencia B). [GINA, 397 O'Driscoll, Lederle]

Por otro lado, no parece que haya diferencias claras con respecto a la función pulmonar, sin embargo, esta conclusión se basa únicamente en pocos estudios disponibles, por lo que debe tomarse con cautela. [Rowe-Spooner-Corticosteroids]

Respecto a la recomendación de uso precoz de corticoides se ha demostrado que su administración durante la primera hora reduce significativamente la tasa de ingreso, con un número necesario a tratar (NNT) de 8 pacientes. Su efecto se inicia a las 4 horas y es máximo a las 6 horas de la administración [GINA, Rowe-Spooner-Ducharme] Los mayores beneficios parecen observarse en los pacientes con presentación más grave y en aquéllos sin tratamiento corticoideo concomitante sistémico en los días o semanas previos a la visita al SUP, con un NNT de 6 pacientes. Dicho tratamiento simultáneo puede comportarse como un posible factor de confusión, de hecho, al analizar poblaciones mixtas (pacientes con y sin tratamiento previo) el efecto parece inferior. [Rowe-early...]

Otro aspecto que es objeto de investigación es el inicio en domicilio de la corticoterapia. La evidencia actual es limitada e inconclusa acerca de los beneficios de que los padres inicien por su propia iniciativa el tratamiento, por lo que esta estrategia no está recomendada por ahora, hasta que se disponga de más evidencia. [Vuillermin]

Por todo ello la recomendación de inicio precoz de corticoides es recogida por las guías internacionales con un nivel de recomendación A. [GINA]

## **FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN EN EL ASMA Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS CORTICOIDES**

Los pacientes asmáticos presentan un patrón de inflamación en las vías aéreas caracterizado por la infiltración eosinófila, degranulación de mastocitos y proliferación de linfocitos T- colaboradores tipo 2 activados (fenotipo proalérgico). [Barnes, Busse] Este patrón es el que subyace bajo las manifestaciones clínicas de sibilancias, dificultad respiratoria y tos. En términos anátomo-patológicos, se caracteriza por inflamación y cambios estructurales en el tejido respiratorio, como hiperplasia epitelial de las células caliciformes, engrosamiento de la membrana basal, depósito de colágeno subepitelial e hipertrofia del músculo liso bronquial, proliferación de vasos sanguíneos, hipersecreción de moco, que conjuntamente es conocido como remodelación de la vía respiratoria. [Grainge, Ward] Estos cambios pueden conducir a una progresiva pérdida de función pulmonar. [Al-Muhsen]

La vía aérea del niño, al igual que su parénquima pulmonar, presenta un desarrollo incompleto en términos de cito-diferenciación hasta los 8 años de edad. Cualquier noxa que actúe sobre el aparato respiratorio en fase de crecimiento inacabado, puede interferir en este proceso y condicionar una estructura final imperfecta desde el punto de vista funcional. [Torán, Ward, Payne, Bousquet]

La inmunopatología del asma alérgica involucra tanto la respuesta humoral como la celular y ambas condicionan un estado de hiperreactividad de la vía respiratoria. [Mutius] Se han identificado más de 100 mediadores inflamatorios involucrados en la patogenia del asma, tales como citoquinas, interleuquinas (IL-4, IL-13, IL-5, IL-9...), quimioquinas, factores de crecimiento, péptidos inflamatorios...[Barnes-Chung]. La síntesis de estos mediadores proteicos está regulada por la expresión de determinados genes, controlados a su vez por factores de transcripción como el factor nuclear B (NF-

B) y el activador proteico 1 (AP-1), activados de manera anómala en las vías aéreas asmáticas. En concreto, la activación del NF- B se ha asociado a varios desencadenantes de exacerbaciones como la infección por rinovirus o a la exposición a alérgenos. Dichos factores de transcripción se unen a moléculas co-activadoras, encargadas de procesos de acetilación de histonas que activan la transcripción genética. [Barnes]

En los últimos años existe mayor evidencia del papel que juegan células estructurales como las endoteliales, musculares y fibroblastos como liberadores de mediadores inflamatorios. De hecho, las células del epitelio pueden activarse en respuesta a estímulos ambientales e iniciar una cascada inflamatoria y se han convertido en una de las nuevas dianas de investigación.

Los corticoides son el único tratamiento capaz de disminuir la inflamación de las vías aéreas de los pacientes asmáticos, gracias a su amplio perfil antiinflamatorio. De esta acción fisiopatológica deriva su gran efectividad clínica, con clara mejoría de los síntomas de la enfermedad, y la prevención de las exacerbaciones [Busse, Barnes] Aunque el mecanismo preciso por el que los corticoides ejercen su acción no se ha esclarecido por completo, la inducción de la apoptosis de los eosinófilos puede jugar un importante papel en la resolución de la inflamación. [Zhang].

A nivel celular presentan un amplio espectro de acciones antiinflamatorias: reducen el número de células inflamatorias en las vías aéreas, incluidos eosinófilos, linfocitos T, mastocitos, macrófagos y células dendríticas, limitando su supervivencia al inducir la apoptosis. Facilitan el reconocimiento y el proceso de fagocitosis por parte de los macrófagos y las células epiteliales bronquiales. Asimismo, inhiben el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea al suprimir la producción de mediadores quimiotácticos y moléculas de adhesión. [Barnes, Walsh]

A nivel del epitelio bronquial disminuyen la producción de citoquinas, secreción mucosa y fuga capilar, así como aumentan la expresión de receptores  $\beta$ -2 en las células del músculo liso bronquial, a través de un mecanismo de *up-regulation*, facilitando así el efecto de los agonistas  $\beta$ -2. [Mak, Barnes] Sin embargo, los intentos de tratamiento con inhibidores de mediadores inflamatorios individuales no han sido tan satisfactorios como los obtenidos con corticoides, subrayando la importancia de la inhibición de múltiples dianas inflamatorias para conseguir un adecuado control de la enfermedad. [Barnes]

Los corticoides difunden a través de la membrana celular y se unen a su receptor específico en el citoplasma. Este receptor está codificado por un único gen, pero se han identificado numerosas variantes. [Yudt] Existen dos subtipos  $\alpha$  y  $\beta$ , aunque sólo el primero es funcionante. La isoforma  $\beta$  se ha asociado con resistencia al tratamiento corticoideo. [Leung]. Una vez unidos, el complejo receptor-corticoide es transportado al núcleo donde activa determinados *loci* o secuencias promotoras del genoma celular conocidas como elementos respondedores a glucocorticoides (GRE), que son los que dotan de especificidad a la inducción de la transcripción genética. Dicha unión modula así la transcripción genética y con ello la síntesis proteica y, en ocasiones, también la expresión post-transcripcional de determinados genes, interfiriendo en la estabilidad de las secuencias de RNA mensajero. Esta modulación puede ser positiva o negativa, en función de si estimula o inhibe la transcripción. El número de genes activados directamente por los corticoides se estima entre 10 y 100, aunque muchos son regulados de forma indirecta a través de la interacción con otros factores de transcripción y coactivadores. La actividad antiinflamatoria se asocia al aumento en la síntesis de proteínas con dicho efecto, tales como anexina-1, interleuquina-10... (ver Tabla X) y a la supresión de la expresión de factores de transcripción que codifican proteínas pro-inflamatorias (NF-B y AP-1). Sin embargo, la región promotora de los genes

inflamatorios que se inhibe con el tratamiento corticoideo no ha sido claramente identificada. Inicialmente se creía que eran determinadas secuencias GRE a las que se denominó GRE negativos (en contraposición con el GRE clásico, asociado al aumento de transcripción) pero aún no están completamente dilucidadas. [Barnes]

TRANSCRIPCIÓN AUMENTADA	TRANSCRIPCIÓN DISMINUIDA
. Anexina-1	. Citoquinas (IL-1-9, IL-11-13, IL-16-18, TNF
. Receptor $\beta$ -2	$\alpha$ , GM-CSF)
. Antagonista de receptor IL- 1	. Moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1)
. IL-10 (indirectamente)	. Enzimas inflamatorias (ciclooxigenasa, óxido
. Inhibidor de NF-B	nítrico sintetasa...)
	. Receptores inflamatorios

Tabla X. Efecto de los corticoides sobre la transcripción genética (modificado de Barnes et al) ICAM: molécula de adhesión intercelular; IL: interleuquina; GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos; TNF: factor de necrosis tumoral; VCAM: molécula de adhesión vascular.

Los corticoides suprimen múltiples genes inflamatorios que están activados en las vías aéreas asmáticas. El mecanismo de supresión se ha relacionado con la acetilación de histonas asociadas a dichos genes. Los receptores de corticoides activados pueden ser capaces de reclutar enzimas desacetilasas que revierten la acetilación de histonas y con ello inhiben la transcripción génica. De hecho, algunos de los genes inflamatorios activados en el asma no presentan GRE en sus áreas promotoras potencialmente suprimibles por los corticoides. [Hart] Este hecho sugiere que los corticoides puedan actuar modulando la unión de dichos factores en sus dianas genómicas, a través de procesos de modificación estructural de la cromatina (acetilación, metilación, fosforilación reversible de histonas) y con ello aumentar o inhibir la transcripción de mediadores proteicos proinflamatorios o antiinflamatorios. [Ito, Gao, Kagoshima] Estos

procesos siguen patrones diferentes en función de la estirpe celular y del gen implicado, lo que explica la variabilidad en la respuesta a corticoides.

Sin embargo, parece poco probable que la potencia antiinflamatoria atribuida a los corticoides pueda ser explicada únicamente a través de la modulación en la transcripción genética de un número de mediadores, teniendo en cuenta que se requieren altas concentraciones de corticoides para ello *in vitro*, mientras que esta respuesta en la clínica se produce con dosis mucho más inferiores. [Reichardt]

Dentro de los corticoides, *dexametasona* presenta efectos pleiotrópicos sobre la activación genética celular. Se ha descrito un efecto post-transcripcional al desestabilizar el RNA mensajero de mediadores inflamatorios como la cicloxigenasa 2 o la interleuquina 1 $\beta$ , lo que disminuye su síntesis. [Lasa, Newton] Asimismo existe evidencia sobre el efecto de este fármaco sobre la apoptosis de los eosinófilos (a través del sistema de caspasas 3 y 7) y el aumento en el porcentaje de células epiteliales bronquiales capaces de fagocitar dichos eosinófilos. [Zhang, Sexton] Otra de sus acciones es aumentar la avidéz de los macrófagos por los neutrófilos y eosinófilos que han iniciado el proceso que apoptosis. [Liu] De forma global presenta un efecto protector sobre la remodelación del epitelio pulmonar y el daño secundario a la inflamación, habiéndose observado estos efectos tanto *in vivo* como *in vitro*. [Wen]

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE CORTICOIDES

Los análogos sintéticos del cortisol muestran una acción potente glucocorticoidea (acción antiinflamatoria y capacidad de depósito de glucógeno hepático) y mínima o nula mineralocorticoidea (retención de sodio y agua) lo que les confiere seguridad en su uso terapéutico. Sin embargo, la acción glucocorticoidea se asocia a la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis, provocando así la reducción en la función suprarrenal endógena durante tratamientos prolongados. [Flórez]

La semivida biológica es mucho mayor que la plasmática tanto en el caso del cortisol endógeno como en los análogos sintéticos, lo cual indica que depende de la compleja modificación ejercida a nivel de su receptor esteroideo intracelular. [Flórez] Los análogos sintéticos presentan menor unión a transcortina (pro teína de transporte) que el cortisol, por lo que difunden más rápido a los tejidos. El metabolismo de estos fármacos es fundamentalmente hepático, dando lugar a numerosos derivados esteroideos inactivos y puede ser inducido por fármacos como fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital etc. La excreción urinaria de droga activa es inferior al 20%, excepto para dexametasona, que presenta una fracción urinaria superior (ver Tabla X).

Dexametasona presenta una mayor afinidad por el receptor de corticoides (con una potencia definida hasta 5 veces superior) que otros análogos sintéticos como metilprednisolona, prednisona/prednisolona. Su semivida biológica es superior a la de prednisona y metilprednisolona, aunque este hecho pueda estar más relacionado con su mayor afinidad por el receptor que con sus características farmacocinéticas, dado que su tasa de metabolismo es discretamente inferior al resto de análogos. [Derendorf, Melby]

	CORTISOL	DEXAMETASONA	PREDNISONA/ PREDNISOLONA
Semivida plasmática (horas)	1.5	5	3.5
Semivida biológica (horas)	8-12	36-54	18-36
Biodisponibilidad (%)	30-90	90	80
Unión a proteínas (%)*	90	66-77	70-90
Volumen de distribución (l)	28-49	70	30-40
Potencia antiinflamatoria	1	30	4
Acción mineralocorticoide	1	0	0.8
Equivalencia en mg (oral)	20	0.5	5
Excreción urinaria (%)	1	30-40	15

Tabla X. Resumen de propiedades farmacocinéticas de los principales corticoides.

Prednisona es un fármaco inactivo que se convierte en prednisolona (forma activa) a nivel hepático gracias a la oxidación catalizada por la acción enzimática de una  $\beta$ -hidroxilasa (11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, isoenzima I) con alta actividad también en tejido adiposo, hueso y otros tejidos. La misma enzima es la encargada de la conversión de hidrocortisona y cortisona. Esta reacción puede ser bidireccional y hasta el 3% de prednisolona es convertida de nuevo en prednisona. [Hendeles] Presenta una cinética dosis-dependiente, al aumentar su concentración en plasma, aumenta la fracción libre y, por lo tanto, su actividad biológica.

En modelos animales, metilprednisolona alcanza concentraciones más altas que prednisolona en lavados bronco-alveolares, sugiriendo una potencial ventaja terapéutica. [Vichyanond] Sin embargo, en la práctica clínica no se ha evidenciado dicha posible superioridad. De hecho, un ensayo clínico en población pediátrica que comparaba metilprednisolona intravenosa con prednisona oral en dosis equivalente no encontró

diferencias en términos de efectividad en el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas.

[Becker]

La absorción por vía oral de dexametasona, metilprednisolona y prednisolona es rápida y prácticamente completa, [Edsbacker] alcanzando su concentración pico en 40-50 minutos. [Ahmed] Sin embargo, se ha descrito que los comprimidos de prednisona se disuelven de forma incompleta en estudios in vitro. [Campagna, Levy] Así, la disolución de la formulación en el tracto gastrointestinal puede ser un paso limitante para la absorción de prednisona. En cambio, las presentaciones líquidas no presentan esta limitación de biodisponibilidad, siempre y cuando el principio activo sea estable en dichas formulaciones. Existe menos evidencia sobre la biodisponibilidad oral de estos productos en pacientes con patología gastrointestinal o hepática. Sin embargo, en ausencia de dichas condiciones mórbidas, el aspecto de la disponibilidad biológica no parece tener trascendencia clínica en niños con asma. [Hendeles]

## **OPCIONES TERAPÉUTICAS CORTICOIDEAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS CRISIS ASMÁTICAS**

Actualmente existen diferentes opciones de corticoides, que pueden ser administrados por distintas vías y con formas de presentación variables. La vía oral ha demostrado ser la más conveniente y menos costosa, [Hendeles, Barnett, Becket, Rowe-early] aunque una consideración importante a la hora de seleccionar el corticoide en pediatría es que sea fácilmente deglutido y tolerado, pues esto va a condicionar la adherencia terapéutica y el éxito del tratamiento. Un sabor poco agradable y/o un gran volumen aumentan el riesgo de rechazo por parte del niño, especialmente en los más pequeños, con el consiguiente conflicto con los padres. Estos factores también pueden contribuir a aumentar la tasa de vómitos de la medicación. [Lucas, Spector, Butler, Kim]. [Hendeles] En un estudio realizado por Butler y colaboradores, sólo el 64% de los padres refería completar la pauta de corticoide (prednisona/prednisolona) prescrita y las razones esgrimidas eran el sabor amargo, el régimen de varios días con múltiples dosis, la incidencia de vómitos...[Butler] Por este motivo, en los últimos años se han realizado múltiples esfuerzos para desarrollar presentaciones orales de prednisona/prednisolona mejor toleradas, como comprimidos que puedan ser triturados y mezclados con alimentos blandos o siropes para enmascarar el sabor amargo, o presentaciones líquidas que difieren en el volumen requerido, la palatabilidad, aceptabilidad por parte de los pacientes, así como en el coste. De forma más reciente, se ha propuesto la dexametasona como alternativa al tratamiento clásico con prednisona/prednisolona. Este fármaco presenta la ventaja de un régimen de tratamiento más corto (1 ó 2 dosis), gracias a una semivida biológica más prolongada de 36 -72 horas, y es una opción con mayor palatabilidad y menor riesgo de vómitos. Todas estas características facilitarían la adherencia terapéutica. [Mitchell, Hames]

Un aspecto importante en la valoración de las diferentes opciones farmacológicas es la potencia, definida como el volumen o número de comprimidos necesarios para administrar una dosis concreta, porque de ello puede depender la aceptación del paciente pediátrico. La potencia del líquido depende en parte de la solubilidad del fármaco. Algunas empresas farmacéuticas formulan prednisolona con un éster de fosfato sódico que es la que presenta mayor solubilidad, mientras que otras han añadido 5- 30% de alcohol, lo cual incrementan la solubilidad, pero disminuye la palatabilidad. Otras presentaciones contienen sorbitol como edulcorante (392 mg/ml) lo cual es una dosis relativamente alta (hasta 0.4 g/kg) y cercana al efecto catártico (0.5 g/kg). En contraste otras formulaciones de prednisolona tienen un menor contenido en sorbitol (38 mg/ml), por lo que la dosis recibida (0.01 g/kg) es muy inferior a la catártica. [Hendeles]

El sabor y el olor son dos propiedades organolépticas fundamentales a la hora de condicionar la aceptación por parte de los pacientes y con ello la adherencia de las formulaciones orales. [Mitchell, Werk] La mayoría de los estudios disponibles examinan el sabor de las presentaciones de antibióticos [Angelilli, El Chaar, Samulak, Steele] sin embargo, existe menos evidencia sobre los corticoides. [Hendeles] Hutto y Bratton evaluaron la palatabilidad (gusto, regusto, textura, olor) de 5 formulaciones líquidas diferentes en adultos voluntarios, hallando que la formulación más agradable al gusto fue también la más coste-eficiente. [Hutto] Lucas-Bouwman et al compararon una solución oral de prednisolona (5 mg/mL), mezclado con esencia de banana, sorbitol como edulcorante y metilparahidroxibenzoato como conservante (preparado por la farmacia del hospital) con comprimidos de prednisolona triturados y mezclados con limonada o lácteo (para enmascarar la amargura), obteniendo mejor puntuación la solución oral, sin diferencias en el alivio de síntomas en el seguimiento posterior durante 7 días. Las

preparaciones orales de prednisolona de menor concentración (1mg/ml) parecen mejor toleradas, frente a concentraciones superiores (3mg/ml). [Isa]

Mitchell et al evaluaron el sabor, la textura, el olor y el regusto de tres soluciones orales (prednisolona y prednisona 1mg/ml, dexametasona 0.5 mg/ml), utilizando voluntarios adultos (lo cual limita la extrapolación de los datos), y concluyeron asimismo que la baja concentración de dexametasona contribuye a su mejor tolerancia. [Mitchell, revisar]

La empresa fabricante de la solución oral de prednisolona-fosfato sódico (3mg/ml), dirigió una iniciativa para comparar el sabor de su producto con otra solución oral de la misma concentración, pero conteniendo 5% de alcohol. Se diseñó un estudio en niños de 4 a 11 años, aleatorizado, doble ciego y de diseño cruzado. La puntuación media de sabor fue ligeramente superior para la formulación sin alcohol y el 70% mostró su preferencia por dicha presentación, con correlación con la edad más joven pero no con el sexo. Sin embargo, el análisis estadístico reveló un sesgo de secuencia en el tratamiento con mejores puntuaciones para esa formulación cuando era tomada en primer lugar, lo cual dificulta la interpretación de los resultados. [Ascent] Estudios con mayor tamaño muestral y con diseños cruzados diferentes o con grupos paralelos podrían arrojar resultados más objetivos y definitivos. [Hendeles]

Por último, como alternativa a la vía oral en los casos de intolerancia oral o de dudosa adherencia, la vía intramuscular ha sido, asimismo, motivo de investigación en los últimos años. Gries et al compararon en un ensayo clínico 1 dosis de dexametasona intramuscular (dexametasona acetato) con un ciclo de 5 días de prednisolona vía oral, sin encontrar diferencias en la eficacia como tratamiento de las exacerbaciones asmáticas. Aunque la vía intramuscular no deja de ser traumática para los niños, los autores refieren alta aceptación por parte de los padres al evitar el conflicto que en ocasiones produce la administración de varias dosis por vía oral a niños poco colaboradores. [Gries] Los

efectos secundarios como la ganancia de peso y el aumento del acné en adolescentes parecen más frecuentes con la vía intramuscular que con la vía oral. Este hecho puede explicarse por la mayor duración de acción de la forma de depósito intramuscular con acetato, dado que la relativa insolubilidad de los ésteres de acetato facilita una disolución lenta del fármaco en el músculo y con ello una liberación paulatina al torrente circulatorio (hasta 2 semanas). En contraposición, la formulación con fosfato, habitual para el croup y utilizada por vía intramuscular en otros dos ensayos clínicos [Gordon, Klig], presenta un periodo de acción biológico más corto. [Gries, Hendeles]

## **MORBILIDAD A CORTO PLAZO TRAS LA VISITA A URGENCIAS**

La mayoría de los pacientes que presentan una crisis asmática que precisa atención en SUP pueden ser dados de alta en las siguientes horas. Como ya se comentó en el apartado XX (epidemiología), la tasa de hospitalización ha disminuido en los últimos años sin repercusión en las re-consultas y, aunque estos datos son alentadores existe evidencia creciente de que un alto porcentaje de pacientes refiere síntomas persistentes y necesidad de broncodilatadores de rescate durante la primera e incluso segunda semana tras el alta. [Benito-Short-term, Benito-Onís] Esta importante morbilidad a corto plazo se confirma al estudiar la repercusión en la calidad de vida de estos niños y sus familias, así como el impacto en otras variables como el absentismo escolar y laboral. [Stevens, Gorelick-Brousseau, Gorelick-Stevens] Por este motivo, los indicadores convencionales de eficacia de tratamiento como la disminución de la hospitalización y la re-consulta no son buenos estimadores del pronóstico de estos niños a corto plazo. Con estos indicadores clásicos, únicamente un 10-20% presenta re-consultas en las siguientes dos semanas tras el alta del SUP [Rowe-Spooner, Griswold, Rowe-Villa-Roel x2], precisando nuevas intervenciones y seguimiento. Sin embargo, al analizar los nuevos marcadores de morbilidad (como síntomas persistentes) el porcentaje aumenta hasta un 20-45%, según diversos estudios, [Benito-Onís, Stevens] dibujando un retrato más fiel de la carga de la enfermedad, cuya realidad es más adversa de lo que se había estimado previamente. Así, las variables centradas en el paciente y sus familias constituyen una línea de investigación que parece aportar mayor utilidad en la valoración de la evolución tras el alta a domicilio.

### *Persistencia de síntomas*

En el niño se definen dos patrones principales de presentación asmática: asma episódica (más frecuente, con muy pocos o ningún síntoma entre crisis) y asma persistente. [GEMA] El asma persistente no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderado o grave debido a la repercusión en la vida del niño y debe ser

reconocido y tratado. [GEMA, Castillo-Benito-Escribano] El nivel de gravedad depende de los síntomas (fundamentalmente tolerancia al ejercicio y síntomas nocturnos), necesidad de broncodilatador de rescate, número de crisis y valores de la exploración funcional respiratoria, cuando por la edad se pueda realizar. [GEMA]

Dada que la presentación de la enfermedad es muy variable en el tiempo, incluso puede variar a lo largo del año, su clasificación puede resultar controvertida. La mayoría de los niños pequeños tienen asma exclusivamente durante las infecciones virales y, por tanto, pueden tener un asma moderada o grave durante el invierno y estar asintomáticos durante la primavera y verano. Otros, como los niños alérgicos a pólenes, tendrán asma exclusivamente durante la primavera (especialmente en las regiones con clima continental). Para tipificar correctamente la enfermedad es necesario especificar, además de la gravedad, los factores desencadenantes en el paciente y el grado de control de la misma. [GEMA 2015]

La guía publicada por *The National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) [Ref expert panel 3] destaca la importancia de identificar a los pacientes con mal control de la enfermedad a través de la valoración de la presencia de síntomas persistentes, definidos como aquéllos que ocurren más de dos veces a la semana, durante el día, o más de dos veces al mes, durante la noche. Dicha guía recomienda que estos pacientes inicien tratamiento de mantenimiento desde el SUP, con el objetivo de mejorar el control de la patología y su calidad de vida. Sin embargo, los cuestionarios disponibles para identificar síntomas persistentes están diseñados en su mayoría para el ámbito de AP o especializada, existiendo menos herramientas útiles en el escenario de urgencias y, además, éstas no han sido validadas. [Juniper, Nathan, Vollmer, Ducharme] En concreto, el cuestionario *Pediatric Asthma Control Tool*, PACT [Zorc, Sampayo] ha sido diseñado conforme a los criterios de la guía NAEPP y validado en el ámbito de urgencias. Consta

de dos versiones, una de 6 ítems y otra más breve de tres (Mini-PACT), ambas capaces de identificar, con buena sensibilidad pacientes con síntomas persistentes. (Ver figura X)

Los 3 síntomas más predictivos de asma persistente fueron: síntomas durante el deporte, durante el sueño y el uso de dosis de rescate de broncodilatador. [Sampayo]

### Mini Pediatric Asthma Control Tool (M-PACT)

Please take time to fill out this checklist. This checklist can help doctors and nurses (and you!) to know how to best help your child manage his or her asthma.

---

- Children may have different *signs* of asthma.
- Signs of asthma get worse during an asthma flare (also known as an attack or exacerbation)

**What are the signs of asthma for your child? (check all that apply)**

<input type="checkbox"/> Coughs	<input type="checkbox"/> Wheezes (a whistling in the chest)
<input type="checkbox"/> Gets mucus in his or her chest	<input type="checkbox"/> Gets short of breath
<input type="checkbox"/> Feels chest pain or tightness	<input type="checkbox"/> Breathes fast

Think about the past 3 months

- How often did these things happen when your child was feeling his or her best and not having an asthma flare? (check one)

	Never	Once or twice a month	Once or twice a week	Every other day	Every day	More than once a day
1. Asthma symptoms with running or sports	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Asthma symptoms while asleep at night	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. He or she needed to take albuterol or other quick-relief medicine for asthma symptoms	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Responses in the shaded area above indicate the presence of **persistent asthma** symptoms

---

### Asthma Control Tool

Please take time to fill out this checklist. This checklist can help doctors and nurses (and you!) to know how to best help your child manage his or her asthma.

---

- Children may have different *signs* of asthma.
- Signs of asthma get worse during an asthma flare (also known as an attack or exacerbation)

**What are the signs of asthma for your child? (check all that apply)**

<input type="checkbox"/> Coughs	<input type="checkbox"/> Wheezes (a whistling in the chest)
<input type="checkbox"/> Gets mucus in his or her chest	<input type="checkbox"/> Gets short of breath
<input type="checkbox"/> Feels chest pain or tightness	<input type="checkbox"/> Breathes fast

Think about the past 3 months

- How often did these things happen when your child was feeling his or her best and not having an asthma flare? (check one)

	Never	Once or twice a month	Once or twice a week	Every other day	Every day	More than once a day
1. Asthma symptoms while sitting quietly	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Asthma symptoms with light activity such as walking up steps or laughing or crying	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. Asthma symptoms with running or sports	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. Asthma symptoms while asleep at night	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5. Asthma symptoms in the morning when he or she woke up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6. He or she needed to take albuterol or other quick-relief medicine for asthma symptoms	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Responses in the shaded area above indicate the presence of **persistent asthma** symptoms

Figura X. Cuestionario M-PACT y PACT [Zorc, Sampayo]

## **CALIDAD DE VIDA**

En la práctica habitual en urgencias los clínicos están entrenados para el diagnóstico y tratamiento de las exacerbaciones, para lo que disponen de criterios y escalas objetivas, con el respaldo de las guías de práctica clínica. Sin embargo, la valoración que los síntomas tienen sobre la calidad de vida está menos sistematizada y, en ocasiones, apoyada en valoraciones implícitas. [Wu] Investigaciones sobre este tema han demostrado que los pacientes asmáticos presentan puntuaciones bajas de calidad de vida durante las semanas posteriores a una exacerbación y, además, durante ese período presentan mayor riesgo de una nueva crisis que precise atención médica. [Fitzgerald 1990, Camargo 1998b)] Por ello, con el interés creciente en la morbilidad de las exacerbaciones más allá de su tratamiento agudo, se han desarrollado herramientas específicas para medir la calidad de vida en pacientes asmáticos pediátricos que puedan ser aplicadas de forma práctica. [Gorelick, Juniper, French, Ravens, Riutishauer, McGrath, Ware, Okamoto, Noonan, Marks]

La escala propuesta por Bukstein et al, ARQoL (*asthma-related quality-of-life*), es un cuestionario breve, que engloba 3 dimensiones (síntomas diurnos, nocturnos y limitación funcional) a través de 8 ítems. ARQoL ha mostrado su utilidad y validez en el escenario de urgencias, así como su capacidad de monitorizar cambios clínicos, especialmente en las dos semanas siguientes a la visita al SUP. [Bukstein, Gorelick, Sampayo] Su empleo está recomendado por guías como la NAEPP, [Ref expert panel 3] dado que la información medida gracias a esta herramienta proporciona una visión más completa de la morbilidad asociada a las exacerbaciones asmáticas, y con ello contribuye al desarrollo de intervenciones destinadas a mejorar la calidad de vida de los niños y sus familias.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia, con una prevalencia que oscila entre el 5-15% en los países desarrollados [OMS, refs de capítulo de prevalencia]. Anualmente, en el SUP del Hospital Universitario Cruces se atienden alrededor de 3000 pacientes debido a crisis asmáticas, aproximadamente un 5% de los episodios, siendo la urgencia médica real más frecuente en pediatría. [Refs] Dicho porcentaje alcanza cotas de 10-15% durante el otoño, dado el patrón estacional de las exacerbaciones, con más de 1000 episodios atendidos durante esos meses. Estos picos de incidencia generan una fuerte presión sobre el sistema sanitario y un elevado consumo de recursos especializado [Benitox2]. A esto se añade la importante morbilidad asociada a las crisis, que se prolonga más allá de la visita al SUP, con alta persistencia de síntomas e impacto en la calidad de vida.

Actualmente, las guías de práctica clínica internacionales recomiendan la administración precoz de corticoides orales como pilar en el control de las crisis asmáticas, con un nivel de evidencia A. [GINA, GEMA, NAEPP] Su beneficio se debe fundamentalmente a su efecto antiinflamatorio en las vías respiratorias, así como a la potenciación de la acción de los broncodilatadores de acción corta. Han demostrado disminuir la tasa de ingreso, re-consultas y el número de dosis totales de broncodilatadores, sin causar efectos secundarios significativos. [Rowe]

La administración de corticoides dentro de la primera hora de tratamiento es uno de los indicadores de calidad de atención a los pacientes asmáticos. [Knapp, Claret] En el SUP del Hospital Universitario Cruces, dicho indicador se monitoriza de forma periódica desde 2012, con un grado de cumplimiento creciente (en torno al 90%) y con un tiempo medio de administración precoz (25 minutos).

La pauta tradicional de tratamiento con corticoides administrada en los SUP consiste en un ciclo de prednisona/prednisolona oral en dosis de 1-2 mg/kg/día (40-60 mg máximo)

durante 3-5 días, en ocasiones en más de una dosis diaria, debido a su semivida biológica (8-12 horas). [GINA, GEMA, +ref] Teniendo en cuenta que en torno al 85% de pacientes puede ser manejado ambulatoriamente, la adherencia al tratamiento corticoideo es fundamental para conseguir su efectividad en domicilio y evitar recaídas. Sin embargo, existe evidencia de que un porcentaje significativo de los pacientes no cumplen las prescripciones generales realizadas desde el SUP [Matsui, Yamamoto, Kajioka], y en el caso de las crisis asmáticas, un estudio realizado por Butler et al determinó que solo el 64% de las familias completaban los días totales de tratamiento con corticoide.[Butler] El régimen convencional de 3-5 días, asociado a múltiples dosis diarias, cierto sabor amargo y una incidencia de vómitos, relativamente alta, pueden justificar, al menos parcialmente, esta baja adherencia al tratamiento, con riesgo consiguiente de persistencia de síntomas y nuevas consultas. [Mitchell, Kim] Otros factores que se han identificado como favorecedores de incumplimiento terapéutico incluyen aspectos socioeconómicos, infravaloración de la gravedad de los síntomas y/o preocupación por efectos secundarios de la medicación. [Zorc, Altamimi-Robertson, Butler, Wang-Gisoni, Cooper]

En los últimos años, se ha propuesto dexametasona como alternativa al tratamiento clásico. Este corticoide presenta la ventaja de tener una mayor semivida biológica (36-72 horas) y mayor potencia que prednisona/prednisolona, lo que permite un régimen de dosis unitaria o dos dosis, y, además, se trata de una opción con mayor palatabilidad y mejor tolerancia oral. Estas características favorecen la adherencia al tratamiento y con ello su efectividad [Michell, Hames] De hecho, una encuesta realizada a los padres mostró su preferencia por pautas cortas de 1 ó 2 días, frente a ciclos más largos de 5 días. [Williams] A esto se añade el ahorro económico ya que la pauta con este fármaco ha demostrado ser más barata, asociado a un descenso en la tasa de re-consulta. [Andrews]

Hasta la fecha se han publicado ocho ensayos clínicos que han analizado el papel de dexametasona comparado con la pauta clásica de prednisolona/prednisona. [Scarfone, Gries, Gordon, Klig, Altamimi, Greenberg, Qureshi, Cronin] Todos ellos se han llevado a cabo en el escenario de urgencias pediátricas, seis en EEUU, uno en Canadá y otro en Irlanda. Actualmente, no existen estudios de estas características realizados en España. El primer estudio, realizado en 1995 por Scarfone et al, comparaba dexametasona por vía nebulizada con prednisolona oral. Los autores no hallaron diferencias entre ambos tratamientos en relación a la tasa de hospitalización, si bien la mejoría clínica con dexametasona fue más rápida, permitiendo altas más precoces, tras dos horas de tratamiento, sin aumento en la re-consulta. Sin embargo, la vía nebulizada no continuó como línea de investigación, dada la evidencia del beneficio de la administración sistémica, recomendada por las guías de práctica clínica internacionales. [Scarfone] Posteriormente, otros tres estudios utilizaron dexametasona por vía intramuscular, no obstante, la preferencia actual es la administración oral, especialmente en la población pediátrica, reservándose la intramuscular para casos de dudoso cumplimiento o intolerancia oral. [Gries, Gordon, Klig] Por último, los cuatro estudios restantes [Altamimi, Greenberg, Qureshi, Cronin] emplearon dexametasona oral, sin embargo, con diferencias entre ellos en cuanto a la dosificación y duración, así como en el empleo de placebo para completar los días de la pauta clásica (Ver tabla).

Dichas publicaciones no encontraron diferencias significativas en la efectividad entre ambos tratamientos, por lo que existía cierta evidencia para implantar el uso de dexametasona en la práctica clínica. Sin embargo, la heterogeneidad de cada uno de los ensayos en cuanto al diseño, formulación de la medicación, régimen de dosis, tamaño muestral y edades de los pacientes incluidos, dificultaba su comparación y limitaba la extracción de conclusiones.

En 2014, dos meta-análisis arrojaron más luz sobre el tema, al no encontrar diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto a hospitalizaciones, re-consultas y objetivar, incluso, mejoras en la adherencia al tratamiento con menor incidencia de vómitos (tanto en SUP como en domicilio). [Meyer, Keeney]

Un aspecto importante que se debe destacar es que todos los ensayos previos han utilizado escalas de validación clínica, tasa de re- consulta o de ingreso como variables principales, permaneciendo sin analizar posibles diferencias entre ambos tratamientos en la persistencia de síntomas y el impacto en la calidad de vida días después de la visita al SUP. Estas variables centradas en el paciente y la familia han demostrado reflejar de forma más fidedigna la morbilidad a corto plazo, tras una visita al SUP. [Benito-Onís, Stevens] Por esta razón, mayor evidencia podría ayudar a introducir de forma más segura la nueva pauta en la práctica clínica.

Si se demuestra que dexametasona es una alternativa efectiva y segura a la pauta tradicional, este estudio servirá para implantar el tratamiento con dexametasona en el SUP del Hospital Universitario Cruces. La población que se beneficiará del presente ensayo clínico es la formada por el subgrupo de niños con crisis asmática leve-moderada que precisan tratamiento con corticoide oral como parte fundamental en su manejo clínico. Finalmente, este potencial beneficio podría extenderse a pacientes tratados en otros SUP de similares características.

Tabla X. Resumen de los ensayos clínicos publicados.

<b>Autor principal, año (Tamaño muestral)</b>	<b>Tratamiento experimental (Dosis máxima)</b>	<b>Tratamiento convencional* (Dosis máxima)</b>	<b>Edades incluidas</b>
<i>Dosis única IM</i>			
Klig et al. [ ] 1997 (n= 42)	D 0.3 mg/kg (15 mg) x 1 dosis	P 2 mg/kg (100 mg) x 1 dosis, seguido de 1 mg/kg/d 2 d	3-16 años
Gries et al. [ ] 2000 (n=32)	D 1.7 mg/kg (36 mg) x 1 dosis	P/p 2 mg/kg (20 mg) x 5 d	6 meses-7 años
Gordon et al. [ ] 2007 (n=176)	D 0.6 mg/kg (15 mg) x 1 dosis	P 2 mg/kg (50 mg) x 5 d	18 meses-7 años
<i>Dosis única oral</i>			
Altamimi et al. [ ] 2006 (n=110)	D 0.6 mg/kg (18 mg) x 1 dosis, placebo 5 d	P/p 1 mg/kg (30 mg) x 1 dosis, seguido de 1 mg/kg/d 5 d	2-16 años
<i>Dosis orales múltiples</i>			
Qureshi et al. [ ] 2001 (n=533)	D 0.6 mg/kg (16 mg) x 2 dosis	P/p 2 mg/kg (60 mg) x 1 dosis, seguido de 1 mg/kg/d 4 d	2-18 años
Greenberg et al. [ ] 2008 (n=89)	D 0.6 mg/kg (16 mg) x 2 dosis	P 2 mg/kg (80 mg) x 1 dosis, seguido de 1 mg/kg/d (30 mg) 4 d	2-18 años
Cronin et al. [ ] 2015 (n=245)	D 0.3 mg/kg (12 mg) x 1 dosis	p 1 mg/kg (40 mg) x 3 d	2-16 años

*D: dexametasona; d: días; IM: intramuscular. P: prednisona. p: prednisolona\* Todas las dosis son vía oral*

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS**

### 3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Teniendo en cuenta la evidencia existente hasta la fecha cabe pensar que no es esperable que el tratamiento experimental sea más eficaz que el tratamiento estándar, pero el nuevo fármaco podría ofrecer ventajas adicionales, como menos efectos secundarios, administración más fácil, y un menor coste total, asociado a un perfil de seguridad similar al tratamiento convencional.

El equipo investigador se planteó responder, con un grado razonable de certidumbre, la siguiente pregunta de investigación: ¿el tratamiento experimental con dexametasona es al menos tan eficaz como el tratamiento convencional con prednisolona/prednisona en la mejoría de los síntomas de asma a los 7 días tras la visita al SUP?

Las dos posibles respuestas, mutuamente excluyentes y formuladas en forma de hipótesis de no inferioridad, son:

.  $H_0$  (hipótesis nula): el tratamiento experimental es menos eficaz que el convencional en la mejoría de los síntomas de asma a los 7 días tras la visita al SUP (es inferior).

.  $H_1$  (hipótesis alternativa): el tratamiento experimental es al menos tan eficaz como el convencional en la mejoría de los síntomas de asma a los 7 días tras la visita al SUP (no es inferior).

Si se considera la hipótesis alternativa  $H_1$  como cierta, el tratamiento con dexametasona en pacientes con crisis asmáticas leves y moderadas será al menos tan eficaz como el tratamiento con prednisolona/prednisona en la mejoría de los síntomas de asma a los 7 días tras la visita al SUP. Asimismo, dicha pauta experimental mejorará la calidad de vida de los pacientes y prevendrá ingresos hospitalarios, re-consultas en SUP y AP y absentismos (escolar y laboral), de manera no inferior al tratamiento convencional.

Asimismo, el tratamiento experimental no será inferior al convencional en adherencia, tolerancia y satisfacción parental.

El empleo de dexametasona será seguro, sin efectos adversos importantes y bien aceptado por los pacientes y padres/tutores legales.

### **3.2. OBJETIVOS**

#### ***a) Objetivo principal***

. Determinar si la administración de 2 dosis de dexametasona oral (tratamiento experimental) es al menos igual de efectiva y segura que la administración de un ciclo de 5 días de prednisolona/prednisona oral (tratamiento convencional) en la mejoría de los síntomas de asma a los 7 días tras la visita al SUP.

#### ***b) Objetivos secundarios***

***b.1)*** Determinar si el tratamiento experimental es al menos igual de efectivo y seguro que la pauta convencional en la mejoría de la calidad de vida a los 7 días y en la prevención de ingresos hospitalarios, re-consultas (en SUP y AP) y absentismo (escolar y laboral), durante los 15 días de seguimiento tras la visita al SUP. Asimismo, determinar si el tratamiento experimental no es inferior al convencional en adherencia, tolerancia y satisfacción parental a los 7 días.

***b.2)*** Análisis de costes de ambas pautas de tratamiento corticoideo.

***b.3)*** Identificar, en la población global de estudio, factores de riesgo asociados a la persistencia de síntomas de asma 7 días después de la visita al SUP, independientemente del corticoide recibido.

## **4. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **4.1. Tipo de estudio y escenario clínico**

Se diseñó un ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado, abierto y de no inferioridad, en fase IV, para comparar la efectividad y seguridad del tratamiento experimental (dexametasona oral) frente al convencional (prednisona/prednisolona oral) en niños con crisis asmáticas.

El estudio se llevó a cabo en el SUP del Hospital Universitario Cruces en Barakaldo, Bilbao, (País Vasco). Dicho hospital es referencia para una población de aproximadamente 1500000 habitantes. El SUP cuenta con una plantilla de médicos especialistas en Pediatría y personal de enfermería con dedicación exclusiva y dispone de una Unidad de Observación (UO) con 10 puestos asistenciales. Presta atención a la población pediátrica menor de 14 años, con una media anual en torno a 55000 episodios de urgencias, lo que supone alrededor de dos terceras partes de las urgencias pediátricas de la provincia de Vizcaya. Anualmente, unos 3000 episodios (5%) son debidos a crisis asmáticas.

#### **4.2. Diseño del ensayo clínico**

##### ***a) Elaboración del protocolo del estudio y tramitación de aprobaciones***

En la etapa previa al inicio del ensayo clínico, el equipo investigador se reunió en varias ocasiones para diseñar y discutir el protocolo del estudio, cronograma y plan de trabajo asociado. Dicho equipo estaba compuesto por el investigador promotor (Javier Benito), investigadora principal (Natalia Paniagua), coordinadora técnica de la Unidad de Epidemiología Clínica y Apoyo a la Investigación (UEC-AI) (Eunate Arana), monitora del ensayo (Natale Imaz) e investigadoras asociadas (Rebeca López, Natalia Muñoz y Miriam Tamés). Dado que el estudio se realizó en un SUP con régimen de turnicidad, para garantizar la buena práctica y cumplimiento del protocolo del ensayo, así como la

factibilidad y un reclutamiento durante las 24 horas del día, en el equipo investigador se incluyeron, como colaboradores, todos los médicos adjuntos de la plantilla y médicos internos residentes que realizaran turnos asistenciales.

Asimismo, se elaboraron los documentos necesarios para remitir el proyecto del ensayo al Comité Ético y de Investigación Clínica (CEIC) del hospital Universitario Cruces y a la Agencia española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para solicitar su autorización. Una vez obtenida la aprobación por parte de ambas instituciones el protocolo del ensayo clínico se inscribió en el registro europeo de ensayos clínicos (*The European Union Clinical Trials Register*) con el número EudraCT: 2013-003145-42 y código de protocolo: DEXAURP, previo al inicio del proceso de reclutamiento de pacientes.

Se diseñó un cuaderno de recogida de datos (CRD) para registrar todas las variables relevantes del paciente durante su participación en el ensayo clínico, así como su versión electrónica (e-CRD) (Ver anexo X).

Dado que la variable principal, así como determinadas secundarias, se evaluaron durante el seguimiento telefónico de las familias, los miembros del equipo investigador encargados del mismo (N. Paniagua, R. López, N. Muñoz y M. Tamés) fueron instruidos para la realización de las entrevistas telefónicas estructuradas, utilizando cuestionarios validados (ver apartado 4.2.e).

## ***b) Riesgos y beneficios, conocidos y potenciales, de dexametasona***

### ***b.1. Riesgos***

Dexametasona es una medicación ampliamente conocida en pediatría, utilizada desde hace varios años en numerosas patologías, por su efecto antiinflamatorio e

inmunosupresor, de forma habitual y con seguridad. En el ámbito de urgencias se ha empleado tradicionalmente para el tratamiento de varias entidades clínicas como laringitis y meningitis bacteriana. [Russell, Sáez-Llorens, Cherry, Mongelluzzo, Van de Beek]

El régimen clásico de prednisolona/prednisona en pauta corta para las crisis asmáticas no presenta efectos secundarios como supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, síndrome de Cushing, ni retraso en el crecimiento, más asociados a tratamientos prolongados con corticoides sistémicos. Aunque dexametasona presenta una mayor potencia, en pauta corta tampoco presenta dichos efectos adversos. El efecto secundario más frecuente es la aparición de vómitos, más asociados a la pauta clásica con prednisolona.

#### *b.2. Beneficios*

La participación de los pacientes en este estudio puede conllevar el beneficio de recibir una pauta de tratamiento presumiblemente igual de efectiva que la tradicional, pero de menor duración, más cómoda de administrar y con una menor incidencia de vómitos descrita. A esto se asocia la contribución de las familias al desarrollo de la investigación y con ello al progreso y la mejora de la atención dada a los pacientes.

#### *c) Descripción de la población de estudio*

Se definió como población de estudio los niños con crisis asmática que precisaran tratamiento con corticoide oral, atendidos en el SUP del Hospital Universitario Cruces durante el periodo de estudio (5 de septiembre de 2014 -5 de octubre de 2015) y que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. El cálculo del tamaño muestral necesario queda reflejado en el apartado 4.4.c

#### *d) Criterios de inclusión y exclusión*

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con edades comprendidas entre los 12 meses y los 14 años que acudieron al SUP por una crisis asmática. Ésta se definió como un episodio de sibilancias en un paciente con un diagnóstico previo de asma o al menos dos episodios anteriores de sibilancias tratadas con broncodilatadores inhalados, o un primer episodio de sibilancias en un niño mayor de 2 años con antecedentes personales/familiares de atopia; sin tener en cuenta posibles desencadenantes (alérgenos, infecciones...). [Altamimi, Gordon, Greenberg, Qureshi]
- Pacientes con crisis asmática leves ( $PS < \text{o igual a } 3$  con indicación de tratamiento con corticoides, ver protocolo) o moderadas ( $PS < \text{o igual a } 6$ ).
- Consentimiento informado firmado por la familia/ representantes legales, tras recibir información verbal y escrita por parte del médico responsable, con el tiempo necesario para poder expresar dudas y considerar la participación. En el caso de pacientes entre 6 y 12 años se recogía su asentimiento, tras una información adecuada a su edad, y los mayores de 12 años debían firmar un consentimiento adaptado a su rango etario (ver apartado 4.1.5 y Anexo X).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Edad menor de 12 meses o mayor de 14 años.
- Reagudizaciones graves definidas como un  $PS > 6$  y leves sin indicación de tratamiento con corticoides. (Ver protocolo)
- Uso de corticoide vía oral o parenteral en las 4 semanas previas.
- Ingreso en UCI.

- Consentimiento informado no obtenido por parte de padres/representantes legales o paciente cuando por la edad procedía.
- Situaciones de saturación asistencial en el SUP en las que el proceso de reclutamiento no era factible.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de las medicaciones del estudio.

*e) Criterio de retirada de los sujetos y procedimientos*

Los padres/tutores legales podían decidir el abandono del estudio en cualquier momento, sin perjuicios para la continuidad de su asistencia sanitaria. Por otro lado, en el caso de aparición de acontecimientos adversos el protocolo de estudio contemplaba la suspensión del tratamiento si, a criterio del investigador y/o de los padres/tutores legales del paciente, ésta estaba justificada. De ser así, el seguimiento de los pacientes continuaría igualmente para analizar los resultados según una estrategia de intención de tratamiento. Dichas retiradas debían ponerse en conocimiento del investigador promotor y de la monitora del ensayo.

Los criterios de retirada del ensayo fueron los siguientes:

- Frente a aparición de reacciones adversas severas a los medicamentos del estudio.
- Frente a aparición de novo de algún criterio de exclusión.
- Violaciones mayores al protocolo (infradosificación, sobredosificación, intoxicación durante el tratamiento con la medicación del estudio).
- Requerimiento del paciente y sus padres/tutores legales.

- No cumplimiento de los seguimientos establecidos.
- Cambios específicos o generales en el paciente a criterio del investigador.

La retirada de los sujetos y finalizaciones de seguimiento, así como sus motivos, debía quedar reflejada tanto en el historial clínico como en el CRD del ensayo. El protocolo del estudio no contemplaba el reemplazo de los sujetos retirados del ensayo clínico por alguno de los supuestos establecidos.

El presente estudio comparó la efectividad de dos pautas diferentes de tratamiento con corticoides orales en las crisis asmáticas. Los fármacos utilizados (prednisolona/prednisona y dexametasona), han sido empleados con frecuencia en la práctica clínica habitual en enfermedades respiratorias y otras patologías pediátricas, desde hace muchos años, por lo que los equipos médicos implicados tenían una dilatada experiencia en la monitorización de sus reacciones adversas y el tratamiento de los mismos. La aparición de reacciones adversas colaterales o del fracaso terapéutico, que obligara a la retirada del paciente del estudio no supondría una merma en su manejo clínico. Asimismo, el paciente continuaría siendo atendido, en caso de fracaso terapéutico, por su equipo multidisciplinar con experiencia en el manejo del asma. En toda circunstancia, primarían los intereses clínicos en la asistencia al paciente sobre los intereses científicos del ensayo. Todo fallecimiento que se produjera durante la realización del ensayo debía notificarse de forma inmediata al investigador promotor y al CEIC.

#### ***f) Consentimientos informados***

Los pacientes candidatos a ser reclutados en el estudio por cumplir algún criterio de inclusión y ninguno de exclusión eran identificados por los médicos responsables. A

los padres/tutores legales se les facilitaba información oral y escrita de la existencia del estudio y se les invitaban a participar. Los pacientes, cuando era pertinente por su edad, recibían asimismo información oral y escrita, adaptada a su nivel de entendimiento. Este procedimiento se realizaba de forma simultánea a la administración de la pauta de broncodilatadores de rescate, así como oxigenoterapia suplementaria si era preciso, y en ningún caso retrasó el inicio de dichos tratamientos.

Se entregaba a los padres/tutores legales la hoja de información al paciente (ver Anexo\_), concediendo tiempo suficiente para su lectura y resolución de las dudas que surgieran sobre los detalles del ensayo clínico. Se hizo hincapié en que la participación en el estudio era completamente voluntaria y que ello no afectaría a la relación paciente-médico. Tras ello, las familias interesadas en la inclusión en el estudio, otorgaban su consentimiento a través de la firma fechada de la hoja de consentimiento informado, firmada a su vez por el médico reclutador (ver Anexo\_\_).

En el caso de niños mayores de 12 años, se les facilitaba una hoja de información adaptada a su edad y una vez comprendida, otorgaban su conformidad firmando y fechando personalmente el consentimiento informado (ver Anexo\_\_). Los niños entre 6 y 11 años otorgaban su asentimiento oral tras la entrega de una hoja de información adecuada a su rango etario (ver Anexo\_\_).

En los pacientes cuya situación clínica no permitía el asentimiento o la firma en el momento del reclutamiento, se procedió a la obtención del consentimiento por parte de los padres/tutores y posteriormente, al mejorar su situación clínica, se obtuvo el consentimiento o asentimiento del menor.

#### ***g) Proceso de aleatorización***

Para el proceso de aleatorización a cada una de las dos ramas de tratamiento, se creó un protocolo de asignación utilizando un algoritmo informático probabilístico con razón de 1:1 entre grupos, que permitió la elaboración de una lista de aleatorización. La UEC-AI del Hospital Universitario Cruces creó dicho algoritmo aplicando un mecanismo de asignación simple en bloques permutados de tamaño variable, empleando el software nQuery 7.0. Se utilizaron sobres opacos para garantizar la ocultación de la secuencia generada, que se custodiaron en el SUP. Dichos sobres estaban numerados y contenían el grupo de tratamiento asignado. Durante el proceso de reclutamiento de los pacientes, tras la recogida del consentimiento informado, el médico responsable abría el sobre, con el número correspondiente al paciente, y lo firmaba y fechaba, a efectos de control y auditoría posterior. La UEC-AI y el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Cruces guardaron copia y documentación de la secuencia y procedimiento seguido, para garantizar la seguridad y trazabilidad del proceso de aleatorización.

#### ***h) Medidas para evitar o minimizar sesgos***

Con el objetivo de minimizar posibles sesgos se tomaron las siguientes medidas:

1- Para minimizar o evitar sesgos de selección del tratamiento se realizó la inclusión en una u otra rama del estudio mediante un procedimiento de asignación aleatoria, con el objetivo de generar dos grupos homogéneos en sus características basales pre-intervención.

2- Si un paciente recibió un código de aleatorización y posteriormente fue retirado del ensayo (por error en los criterios de inclusión y/o exclusión) o abandonó el mismo antes de recibir ningún tratamiento, su código no fue reutilizado. La UEC-AI del Hospital Universitario Cruces custodió la documentación técnica sobre el proceso seguido y una copia electrónica de los listados a efectos de seguridad y auditoría.

3- En caso de apertura incorrecta de un sobre, pérdida del mismo o cualquier otra incidencia que afectara al proceso de aleatorización, la investigadora principal debía contactar lo antes posible con la UEC-AI del Hospital Universitario Cruces y con el promotor, informando del tipo exacto de incidencia. La UEC-AI y el personal responsable del soporte técnico del ensayo, utilizaría la lista electrónica de aleatorización de seguridad para realizar aquellas acciones tendentes a mantener la calidad técnica del proceso de asignación de tratamiento (imprevisibilidad, enmascaramiento, base probabilística). El personal responsable del soporte técnico del ensayo de la UEC-AI documentó detalladamente (con fecha y firma) la acción ejecutada para proteger dicho proceso.

4- Aunque la evaluación de los resultados no fue enmascarada, los siguientes factores hacen poco probable la existencia de un sesgo de información debido al carácter abierto del diseño: a) la utilización de un algoritmo de valoración de la respuesta al tratamiento y acción correspondiente preestablecido en el SUP y documentado en el protocolo del ensayo, b) la existencia de variables numéricas fisiológicas obtenidas de forma automatizada (por ejemplo saturación arterial de oxígeno, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria) y por tanto robustas a la medición y/o interpretación sesgada, c) la realización a lo largo del ensayo de sesiones de entrenamiento, evaluación y certificación de la homogeneidad de criterios de evaluación de las respuestas a los tratamientos y acciones subsiguientes, d) la llamada telefónica de seguimiento a los 7 y 15 días fue realizada por miembros del equipo investigador, independientes del personal encargado del análisis de datos.

5- El análisis de los datos fue realizado por un miembro del equipo de la UEC-AI, el cual desconocía la asignación a uno u otro tratamiento durante la realización del mismo.

*i) Difusión del ensayo clínico*

El proyecto se difundió al resto del equipo del SUP (personal médico, enfermería y auxiliares), plantas de hospitalización de Pediatría y Neumología Infantil a través de sesiones clínicas informativas.

Asimismo, los pediatras de AP de Vizcaya recibieron cartas explicativas con los detalles del estudio, a través de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría. Dicha carta se asoció también a la documentación del consentimiento informado para que cada familia hiciera entrega de la misma a su pediatra durante el seguimiento habitual.

Se elaboraron carteles recordatorios y explicativos resumiendo los datos prácticos del estudio (criterios de inclusión y exclusión, documentos necesarios para el consentimiento, dosis de cada tratamiento...) así como una versión reducida del protocolo, de fácil y rápido acceso, que se colocaron en las zonas de trabajo pertinentes del SUP.

## **Desarrollo del ensayo clínico**

### ***a) Definición de Inicio de Ensayo***

La fecha de inicio del ensayo (5 de septiembre de 2014) correspondió con el momento en que se realizó la Visita de Inicio por parte de la monitora del estudio al SUP. Dicha visita certificó que existían las condiciones necesarias en cuanto a logística y formación del personal para iniciar el proceso de reclutamiento, garantizando la seguridad del mismo. Tanto la visita de inicio del estudio como la inclusión del primer paciente se notificó por correo electrónico a las autoridades competentes por parte del Investigador Promotor archivándose una copia en el archivo de documentación del Promotor.

### ***b) Manejo de crisis asmáticas y descripción de los dos brazos de aleatorización***

Todos los pacientes con reagudizaciones asmáticas fueron manejados según el protocolo vigente del SUP, descrito en el apartado 1.8. De forma breve, para la valoración inicial de la gravedad del episodio se utilizó el PS y la SatO<sub>2</sub>. Los pacientes se clasificaron

en tres categorías: leve ( $PS \leq 3$ ,  $SatO_2 > 94\%$ ), moderado ( $PS 4-6$ ,  $SatO_2 91-94\%$ ), o grave ( $PS > 6$ ,  $SatO_2 < 91\%$ ). El tratamiento estandarizado consistió en 2-3 dosis de salbutamol inhalado en intervalos de 20 minutos. Las dosis posteriores y/o la adición de bromuro de ipratropio, quedaron a discreción del médico encargado del paciente, de acuerdo con el protocolo de manejo. La oxigenoterapia suplementaria se administró en casos de  $SatO_2 < 93\%$  o dificultad respiratoria mantenida (Ver figura X del subapartado 1.8). Los corticoides orales se administraron durante la primera hora de tratamiento.

Durante el periodo de estudio, a los pacientes candidatos y sus familias se les ofertaba la inclusión en el ensayo clínico a través del consentimiento informado (descrito en el subapartado 4.1.e). Los pacientes reclutados eran aleatorizados (secuencia de aleatorización descrita en el subapartado 4.1.f) a uno de los dos grupos de tratamiento corticoideo: experimental con dexametasona (grupo A) o convencional con prednisona/prednisolona (grupo B).

Los pacientes aleatorizados al *grupo experimental* recibieron una primera dosis de *dexametasona* (0.6 mg/kg, máximo 12 mg) en el SUP, seguida de una segunda dosis (0.6 mg/kg, máximo 12 mg) a las 24 horas, que se entregaba a la familia para ser tomada en domicilio. En caso de que el paciente fuera ingresado, la segunda dosis se administraba durante el ingreso. Las dosis seleccionadas para el ensayo se basaron en ensayos clínicos previos publicados. [Altamimi, Gordon, Greenberg, Qureshi]

Los pacientes aleatorizados al *grupo convencional* recibieron el tratamiento habitual con una dosis de *prednisona/prednisolona* en el SUP (1.5 mg/kg, máximo 60 mg), seguido de 5 días de tratamiento en domicilio (1 mg/kg/día, repartido en dos dosis, máximo 60 mg). La dosificación se basó en las guías de práctica clínica y estudios previos [GINA, Qureshi, Altamimi] Al igual que en el caso del tratamiento experimental, la pauta de corticoide

previamente descrita se continuó si el paciente era ingresado. La solución oral de prednisolona y los comprimidos de prednisona utilizados fueron las presentaciones comerciales, etiquetadas como medicamento del ensayo y custodiadas en el SUP. La prescripción de la forma de presentación (solución o comprimido) dependió de la edad y preferencia del paciente y su familia.

En ambos casos (tratamiento experimental y convencional), si el paciente presentaba vómitos durante los primeros 30 minutos tras la administración de la dosis del corticoide, ésta se repetía. Fuera de este supuesto, los pacientes incluidos en el ensayo clínico no recibieron más prescripciones de corticoides previo al alta.

Durante la estancia en SUP, las familias participantes en el estudio completaron dos cuestionarios validados acerca de la persistencia de síntomas (PACT) [Sampayo, Zorc] y calidad de vida (ARQoL) [Bukstein, Sampayo] en referencia a los 3 meses previos a la consulta (ver subapartado 4.2.e)

Antes del alta, a las familias se les hizo entrega de la medicación para tomar en domicilio (dexametasona o prednisona/prednisolona, en función del grupo de aleatorización), con una dosis extra para ser administrada en caso de vómitos. Dentro de las recomendaciones al alta, se incluyó un seguimiento en las siguientes 24 horas por parte del pediatra de AP, siguiendo la práctica habitual del SUP. Las dosis de salbutamol en domicilio se prescribieron en intervalos de 2-6 horas durante las primeras 24 horas, posteriormente en función de la evolución y valoración por el pediatra de AP.

La falta de respuesta al tratamiento inicial y/o la hipoxemia persistente fueron criterios de ingreso (ver subapartado 1.8). Una vez ingresados, las dosis subsecuentes de salbutamol quedaron a discreción del equipo médico responsable.

Aquéllos que rechazaron la participación en el estudio recibieron la pauta convencional

de corticoide oral con prednisona/prednisolona, sin detrimento en la atención recibida y con las mismas pautas de recomendación al alta.

***c) Circuito de la medicación***

Toda la medicación del estudio fue dispensada y etiquetada como medicación de ensayo clínico por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Cruces.

La elaboración de dexametasona oral en suspensión (1mg/ml) se llevó a cabo en el Servicio de Farmacia, bajo condiciones de ambiente controladas durante su elaboración y acondicionamiento, en campana de flujo laminar (Ver Anexo I). La solución final contenía dexametasona y jarabe simple, sin otros excipientes. Cada lote fue analizado en el Servicio de Microbiología antes de ser almacenado en nevera en el SUP, bajo control constante de temperatura y acceso restringido.

Respecto a solución oral de prednisolona, cada mililitro de suspensión contenía 13,3 mg de esteaglató de prednisolona y los siguientes excipientes: polisorbato 80, manitol, dioctilsulfosuccinato de sodio, edetato de disodio, povidona, metilparahidroxibenzoato de sodio, citrato de sodio y agua purificada).

Los comprimidos de prednisona contenían 30 mg de prednisona con los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón de sodio tipo B, talco, estearato de magnesio y agua purificada. Dichos comprimidos tenían forma oblonga, coloración blanca y caras abombadas. La cara superior presentaba una ranura central transversal con el número 15 grabado a cada lado de la ranura. La cara inferior contenía dos ranuras que dividían el comprimido en tres partes; cada una de ellas con el número 10 grabado, para ser fácilmente divisibles.

Tanto la solución oral de prednisolona como los comprimidos de prednisona se mantuvieron a temperatura ambiente y protegidos de la luz, ya que no requerían otro tipo de conservación especial.

La medicación se dispensó en varios lotes, calculando la cantidad necesaria en función del ritmo de reclutamiento, las estimaciones del equipo investigador y teniendo en cuenta la menor fecha de caducidad de las tres presentaciones (3 meses, dexametasona). Toda la medicación fue custodiada en el SUP, garantizando un acceso restringido únicamente a los médicos investigadores. Se llevó a cabo un registro de cada lote, con fecha de entrada en el SUP, datos de etiquetación y caducidad para garantizar la trazabilidad y seguridad del proceso.

#### *d) Variables primaria y secundarias*

##### *1. Efectividad*

La variable principal de efectividad se definió como el porcentaje de pacientes con síntomas de asma persistente a los 7 días tras el alta hospitalaria con tratamiento corticoideo oral (dexametasona frente a prednisona/prednisolona), tras una crisis de asma.

Las variables secundarias de efectividad fueron las siguientes, medidas en ambos grupos:

- Puntuación de calidad de vida
- Adherencia al tratamiento
- Porcentaje de niños con vómitos durante el tratamiento
- Tasa de re- consulta en SUP
- Tasa de hospitalización (en UO o Planta) inicial y tras re-consulta
- Tasa de visitas al pediatra de AP y/o neumólogo
- Grado de satisfacción de los padres con el tratamiento asignado
- Días de absentismo escolar
- Días de absentismo laboral de la madre, padre y/o tutor legal

## **2. Seguridad**

Respecto a la evaluación de la seguridad se determinó la incidencia y severidad de reacciones adversas con los tratamientos administrados (ver fichas técnicas: Reacciones adversas, anexos 2 y 3).

## **3. Costes**

Se cuantificaron los costes generados en las dos ramas del estudio derivados de la administración de los fármacos.

### ***e) Métodos de medida***

El equipo investigador completó los CRD (ver Anexo X) con las variables demográficas y clínicas de los pacientes reclutados, resumidas a continuación:

1. Antecedentes demográficos y clínicos:
  - Fecha de nacimiento y de reclutamiento
  - Antecedentes personales: diagnóstico previo de asma (tratamiento de base), alergias, dermatitis atópica o rinitis
  - En caso de paciente asmático conocido y/o en aquél derivado de AP u otro centro, se registró si en las 12-24 horas previas a la consulta había recibido:
    - Broncodilatadores (salbutamol, terbutalina, bromuro de ipratropio): nebulizado, en cámara espaciadora o con polvo seco; dosis, frecuencia y última administración
    - Asimismo, se confirmó que el paciente no hubiera tomado corticoides por vía oral en el mes previo al ingreso en el SUP
2. Evaluación clínica y tratamiento:
  - TEP. Se registró la alteración de alguno de los lados del triángulo
  - Nivel de gravedad en el triaje
  - Valoración de gravedad clínica del grado de dificultad respiratoria con el PS, junto con Sat O<sub>2</sub> y FC

- Oxigenoterapia: tipo (gafas nasales, mascarilla Venturi o mascarilla reservorio) junto con flujo y concentración de oxígeno
  - Necesidad de antibioterapia, nombre farmacéutico, vía de administración, dosis y duración
3. Pruebas complementarias:
    - Gasometría
    - Radiografía de tórax
  4. Rama de aleatorización: tratamiento recibido y dosis
  5. Evolución posterior: destino (alta, ingreso en Planta o UO), constantes y PS al alta o previo ingreso. Si el paciente ingresaba se recogieron constantes y medicación recibida
  6. Variables recogidas en la primera y segunda llamada telefónica (7 y 15 días)

El equipo investigador contactó telefónicamente con los pacientes y sus familias a los 7 y 15 días después de la visita al SUP, con una desviación admisible de  $\pm 2$  días. En la primera llamada, a los 7 días, se realizaba una entrevista estructurada usando cuestionarios validados en diversos estudios, y recomendados en las guías NAEPP, para medir la persistencia de síntomas (aplicando el cuestionario PACT, compuesto por 6 ítems) [Zorc, Sampayo] y la calidad de vida (utilizando la herramienta ARQoL, que cuenta con 8 ítems) [Bukstein, Sampayo]. Ambos cuestionarios fueron traducidos por el Departamento de Traducción del hospital para un estudio previo de nuestro grupo [Benito-calidad]. Los padres respondieron también acerca de la adherencia al tratamiento corticoideo (cuantificando el número de dosis recibidas), la incidencia de vómitos en domicilio, el número de visitas a su pediatra de AP y/o neumólogo y el número de reconsultas al SUP con/sin ingreso (ambos datos se cotejaron con el registro electrónico de historias clínicas de Osakidetza/Sistema Vasco de Salud), los días de absentismo escolar y laboral; así como la satisfacción parental mediante una encuesta (ver Anexo). En la

segunda llamada a los 15 días se preguntó de nuevo a las familias por las visitas al pediatra de AP y/o neumólogo y re-consultas en SUP (con/sin ingreso) por un motivo relacionado con la crisis asmática, así como días de absentismo (escolar y laboral). Si la re-consulta con /sin hospitalización tenía lugar en otro hospital se registraba igualmente. Durante el seguimiento se controló la aparición de cualquier evento adverso relacionado con la medicación del ensayo, el cual debía notificarse siguiendo los cauces pertinentes. Para los datos de absentismo escolar se tuvieron en cuenta los periodos vacacionales.

La información obtenida de las dos llamadas y cualquier otro dato relevante que no figurara en el informe de alta fue añadido por la investigadora principal como un episodio del ensayo clínico en la historia clínica electrónica del paciente, utilizando el acceso informático *Global Clinic* de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud.

#### ***f) Notificación***

De forma periódica, diariamente o al menos dos veces a la semana, la investigadora principal notificaba mediante correo electrónico la inclusión de cada paciente al investigador promotor, coordinadora técnica, monitora del ensayo e investigadoras asociadas. Se incluía número de aleatorización, rama de tratamiento asignado, fecha de inclusión y nombre del médico reclutador, así como el cumplimiento de todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. No se incluyeron los datos personales de ningún paciente ni ningún otro detalle que permitiera su identificación.

#### ***g) Procedimientos para monitorizar el cumplimiento del sujeto***

No procedió realizar una monitorización de cada paciente debido a la corta duración de aplicación del tratamiento en estudio y que éste estuvo supervisado en todo momento por personal experto en el SUP. Se monitorizó el grado de adherencia de los tratamientos

administrados al protocolo del ensayo y la recogida de datos de cada CRD durante las visitas de monitorización.

#### ***h) Definición de Fin de Ensayo***

La finalización del ensayo correspondió con la fecha en la que se realizó el último contacto de seguimiento con el último paciente reclutado (20 de octubre de 2015). Se notificó por correo electrónico a las autoridades competentes por parte del Promotor, archivándose una copia en el archivo de documentación del Promotor. Asimismo, con los datos obtenidos se realizó un Informe Final, incluyendo las desviaciones de protocolo, si las hubiera, y las medidas adoptadas.

Si hubiera existido una suspensión prematura del ensayo, ésta debía ser asimismo comunicada a las autoridades competentes, informando acerca de las razones para dicha finalización y de la fecha del último contacto con el último paciente.

### **4.3. Evaluación de la seguridad**

Durante el desarrollo del ensayo clínico se evaluó la incidencia y gravedad de acontecimientos indeseados (ver fichas técnicas, anexo X).

#### ***a) Definiciones***

. *Acontecimiento adverso (AA)* es cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento. Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con dicho medicamento en investigación.

. *Reacción Adversa (RA)* es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada. A diferencia de un AA, en el caso de una reacción adversa existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

. *Acontecimiento Adverso Grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG)* es cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis provoque la muerte o amenace la vida del paciente, requiera la hospitalización o prolongación de la misma, provoque invalidez o incapacidad permanente o importante o de lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de notificación, se tratarían también como graves aquellas sospechas de AA o RA que se considerasen importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplieren los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca alguna de las consecuencias anteriormente descritas. Asimismo, se notificarían como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

El concepto “amenaza para la vida del paciente” hace referencia a que, en opinión del investigador, el paciente en el momento del AA o RA está en un riesgo real de muerte; no se refiere a que el AA/RA hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte en el caso de haber sido más intenso.

No debe confundirse el concepto “grave (en inglés *serious*)”, descrito anteriormente, con “intenso (en inglés *severe*)” que se refiere a la intensidad del AA o RA (leve/moderado/severo). La intensidad clasificará de acuerdo a la siguiente escala:

. Leve: acontecimientos adversos banales, de poca importancia y corta duración, que no afectan sustancialmente la vida del paciente.

. Moderado: acontecimientos adversos que causan la suficiente incomodidad para interferir con la vida normal del paciente.

. Intenso: acontecimientos adversos que suponen una incapacidad para realizar la actividad habitual del paciente.

. *Reacción Adversa Grave Inesperada (RAGI)* es aquella reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado). El carácter inesperado de una reacción adversa se basa en el hecho de no haber sido observado previamente y no en lo que pudiera ser anticipado en función de las propiedades farmacológicas del medicamento.

Los AAG que cumplan criterios de RAGI y que estén asociados a estudios ciegos se notificarán a las Autoridades Sanitarias con el ciego abierto.

En este estudio en concreto la información de referencia para el oxígeno serán la Fichas Técnicas de Dexametasona oral, Prednisolona oral y Prednisona oral.

#### ***b) Criterios de imputabilidad***

Se establecerá, basándose en un juicio clínico, la relación de causalidad entre el producto en investigación y la aparición del AA. Para ello, se considerarán y estudiarán otras causas, como la historia natural de las enfermedades subyacentes, el tratamiento concomitante, otros factores de riesgo y la relación temporal del acontecimiento con el producto en investigación. Además, se consultará la ficha técnica de los productos.

Con el fin de analizar la posible relación causa-efecto, se considerará la relación temporal entre la administración del fármaco y el AA, posibles causas alternativas, la evolución (remisión completa, recuperación parcial, fallecimiento, secuelas, persistencia),

persistencia o no tras la suspensión de la administración, reaparición con una nueva administración del producto, o el conocimiento previo de dicho evento coincidiendo con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco en estudio.

La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio es responsabilidad del investigador principal del centro de investigación o de la persona designada por éste.

La relación de causalidad de un AA con la medicación en estudio se establecerá en base a su relación de causalidad con el fármaco, de acuerdo con el Algoritmo de Karch y Lasagna (1977), como:

. *Definitiva*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, mejora con la supresión del mismo, reaparece tras su nueva administración y no puede ser explicado por causas alternativas.

. *Probable*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, mejora tras la interrupción del tratamiento y no puede ser explicado por otras alternativas.

. *Posible*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, pero puede ser explicado por causas alternativas.

. *Condicional o Improbable*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

. *No Relacionada*: No existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

A efectos de notificación expeditiva se considerarán como relacionado con el producto en investigación las categorías: definitiva, probable y posible del algoritmo de Karch y Lasagna y como no relacionado la categoría condicional o improbable de dicho algoritmo.

***c) Manejo de los acontecimientos y reacciones adversas***

El protocolo contemplaba que se recogieran todos los AA y RA notificados, bien de forma espontánea por parte del paciente o durante las entrevistas mantenidas con éste y/o con los padres/tutores legales durante el seguimiento del ensayo. El periodo de notificación se iniciaba con la firma del Consentimiento Informado (CI) hasta el último contacto telefónico del ensayo (aproximadamente 15 días después de la visita al SUP)

Todas los AA y RA debieron documentarse en la historia clínica de la paciente y en el CRD. Debía realizarse un seguimiento de dichas incidencias hasta su resolución, o al menos durante los 15 días posteriores a la discontinuación del fármaco del estudio, (según lo que ocurra primero).

La sobredosis se consideró como RA y como tal debía recogerse en el CRD. Cualquier exacerbación de una enfermedad preexistente que se produjera con posterioridad al inicio del tratamiento del estudio se consideró también como un AA. Cualquier resultado anormal en las pruebas analíticas que el investigador considerara clínicamente significativo y que requiriera un ajuste de la dosis del tratamiento del estudio, la interrupción transitoria o permanente de dicho tratamiento, o cualquier tipo de intervención o evaluación diagnóstica para valorar el riesgo asociado para el paciente, se

recogió como reacción adversa, debiendo ser investigado y monitorizado adecuadamente.

***d) Procedimientos para la notificación de RAG***

En caso de que se produjese una RAG o AAG, un miembro del equipo investigador debía cumplimentar y firmar el Formulario de Notificación de Acontecimientos Adversos Graves, y enviarlo por correo electrónico al promotor inmediatamente y siempre dentro de las 24 horas posteriores a tener conocimiento del acontecimiento. El promotor debía revisar el formulario recibido y, si procedía, solicitar información adicional al investigador. Una vez obtenida dicha información adicional, o en el momento que la RAG AAG estuviera resuelta o fuera improbable que sufriera algún cambio, debía completarse un informe de seguimiento y ser también enviado, por correo electrónico, al promotor. Si el promotor sospecha que la RAG pudiera ser una RAGI, el investigador debía proporcionar la información de seguimiento que le solicitase el promotor.

El protocolo contemplaba que debía notificarse cualquier RAG que se produjera después de los 15 días de seguimiento telefónico (sin límite temporal), si el investigador consideraba que dicha RAG estaba relacionada con el tratamiento del estudio o si era médicamente importante.

***e) Notificación expeditiva de RAGI a Autoridades Sanitarias/CEIC***

El promotor era responsable de notificar a la AEMPS (área de ensayos clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano), al CEIC y a las Comunidades Autónomas, todas las RAGI que se recogieran en el estudio, siguiendo el procedimiento indicado en la legislación vigente. El plazo máximo de notificación de un caso individual de sospecha de RAGI es de 15 días naturales a partir del momento en el que el promotor haya tenido conocimiento de la misma. Cuando la sospecha de RAGI haya ocasionado la muerte del paciente, o puesto en peligro su vida, el promotor enviará la información en

un plazo de 7 días naturales a partir del momento en el que tenga conocimiento de la misma, completando dicha información, en lo posible, en los 8 días siguientes.

#### **4.4. Gestión de datos y análisis estadístico**

El soporte de la gestión de datos, análisis estadístico y emisión de los informes de resultados lo llevó a cabo el personal de la UEC-AI del Hospital Universitario Cruces.

La gestión de la recogida y procesamiento de los datos del estudio se realizó mediante la confección y distribución de los CRD entre los investigadores que participaron en el ensayo. Se diseñó un CRD electrónico utilizando MS Access para que los investigadores introdujesen los datos de seguimiento de cada paciente. Se confeccionó así mismo un Plan de Gestión de Datos y un Plan de Análisis Estadístico. Los CRD en formato papel fueron almacenados y custodiados por los investigadores promotor y principal.

##### ***a) Verificación de datos fuente y tratamiento de datos***

Los investigadores participantes en el estudio debían registrar puntualmente la información requerida según el protocolo en los CRD, a partir de la historia clínica electrónica que fue considerada el dato fuente. Todos los documentos fuente del ensayo debían ser exactos, claros, inequívocos, permanentes y capaces de ser auditados. Si un dato no estaba disponible o no era aplicable, debía documentarse como tal, sin dejar espacios en blanco que pudieran dar lugar a interpretaciones dudosas.

Los investigadores permitieron el acceso a la documentación fuente del personal encargado de garantizar la calidad de los datos y el análisis de los mismos. Asimismo, se concedió el acceso a la documentación, en caso necesario, al personal debidamente autorizado por el Promotor (monitores del estudio), a las Autoridades Sanitarias y CEIC en caso de que solicitaran una inspección del estudio.

La verificación de los datos fuente aseguró la exactitud y la credibilidad de los datos

estadísticos obtenidos. Durante las visitas de monitorización se revisaron los datos comunicados en el CRD en cuanto a su exactitud, compleción y verificabilidad frente a los documentos fuente (esto es, historia clínica electrónica y documentos de consentimiento informado de los sujetos). Todos los datos anotados en los CRD y transferidos a la base de datos estuvieron respaldados por los documentos fuente.

Se diseñó y completó una base de datos específica para el ensayo, que disponía de un sistema de ayuda para minimizar errores de cumplimentación. La introducción de los datos se realizó mediante un sistema de doble entrada independiente. Para la codificación de variables abiertas se utilizaron diccionarios internacionales. Para la codificación de tratamientos concomitantes se utilizó el diccionario de Clasificación ATC (*Anatomical, therapeutic, chemical classification system*), acorde con el RD 1663/1998. Las enfermedades coexistentes y los acontecimientos adversos se codificaron utilizando el diccionario MedDRA (*Medical dictionary for regulatory activities*), versión 8.1 o posterior. Se mantuvo un sistema electrónico de rastro de auditoría para asegurar la trazabilidad de todos los cambios realizados en los datos y de forma periódica, se guardaron copias de seguridad con acceso restringido.

Respecto a los aspectos legales, se cumplió la legislación vigente en términos de protección de la confidencialidad de los datos (RD 15/1999 y 1720/2007). Para ello cada paciente recibió un código alfanumérico de identificación en el ensayo que no incluyó ningún dato que facilitara su identificación personal. El investigador principal disponía de un fichero independiente que permitía la conexión de cada código de identificación del paciente en el ensayo con los datos clínicos y personales del paciente. Dicho fichero estaba protegido con contraseña y almacenado con sistemas de seguridad informática.

Investigadores de la UEC-AI procedieron a la edición, depuración y procesamiento de la base de datos tras la visita de fin del estudio. Esta labor la realizó un investigador de la

UEC-AI desconocedor de la secuencia de aleatorización. Los datos fueron gestionados y tabulados con reglas de coherencia y rangos lógicos para controlar incongruencias durante la tabulación de los datos. Se llevó a cabo un proceso de validación de los datos clínicos, ejecutando filtros informáticos basados en reglas de validación, que identificaban de forma automatizada valores faltantes o incongruencias de datos clínicos según el protocolo. Adicionalmente se realizó una edición y validación manual utilizando técnicas estadísticas descriptivas y exploratorias para complementar la detección de errores lógicos y valores inconsistentes, con el objetivo de disminuir el riesgo de discrepancias y asegurar la coherencia de los datos.

Si se detectaban inconsistencias en la base de datos se editaron las *queries* correspondientes para que la investigadora principal, con la supervisión de la monitorea del ensayo valorasen y resolviesen las discrepancias. Se realizaron todos los esfuerzos razonables para que la frecuencia de datos perdidos fuera la menor posible.

La base de datos se consideró cerrada, tras completar todos los procesos de gestión de datos y resolver de forma satisfactoria las discrepancias y errores en los datos. Cualquier cambio en las bases de datos posterior a su cierre, solo pudo ser realizado tras acuerdo por escrito, entre el promotor y los coordinadores técnicos del proyecto.

#### ***b) Análisis de datos y pruebas estadísticas***

Previamente a la realización del análisis se elaboró un Plan de Análisis Estadístico detallado en el que se describieron los métodos estadísticos y el estudio correcto de cada una de las variables incluidas. Las modificaciones respecto al plan propuesto se discutirían y documentarían previamente a la apertura de la base de datos.

Para la comparación de la distribución de las características basales relevantes entre los dos grupos de tratamiento se utilizaron estadísticos descriptivos sin realizarse contraste

de hipótesis. Los estadísticos descriptivos fueron tablas de frecuencia para variables cualitativas y estadísticos muestrales descriptivos, paramétricos o no paramétricos, en función de la distribución para variables cuantitativas.

El análisis de la variable principal de efectividad (porcentaje de niños a los 7 días con síntomas de asma persistente) se realizó a través del test Chi cuadrado o su correspondiente corrección de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menor de 5. Para las variables secundarias de eficacia y seguridad se presentaron estadísticos descriptivos con intervalos de confianza (IC) 95% y se realizaron contrastes de hipótesis exploratorios utilizando tests exactos de Fisher o Chi cuadrado para variables categóricas (en función de las frecuencias esperadas) y T de Student o el test no paramétrico U de Mann Whitney (en función de las características distribucionales) para variables numéricas. El nivel de significación fue de 5%.

La puntuación de la herramienta PACT y el cuestionario de calidad de vida ARQoL se llevó a cabo según las instrucciones de los autores. [Sampayo, Zorc, Bukstein] Para la escala PACT, cada respuesta fue puntuada de 0 a 5, con un máximo de 30 puntos. Seguidamente, la puntuación final fue convertida en un porcentaje. Respecto al cuestionario de calidad de vida, cada ítem se puntuó de 0 a 4 según la respuesta (Ver Anexo X), y posteriormente también se conversión posterior a porcentaje. Así, una mayor puntuación en la escala ARQoL se corresponde con una mejor calidad de vida, mientras que una menor puntuación en la herramienta PACT refleja menor persistencia de síntomas.

No se realizaron ajustes por múltiples comparaciones. No estuvieron previstos análisis intermedios. Teniendo en cuenta el diseño de no inferioridad, los datos se analizaron por protocolo.

Para el análisis de uno de los objetivos secundarios (identificar, en la población global de estudio, factores de riesgo asociados a la persistencia de síntomas de asma 7 días después de la visita al SUP), se realizó en primer lugar un análisis de regresión logística univariante. Posteriormente, se realizó un análisis multivariante (aplicando un modelo paso a paso manual) en el que se incluyeron todas las variables con valor  $p < 0.2$ . En el modelo multivariante final se incluyeron únicamente las variables con valor  $p < 0.05$ . Los resultados se expresaron mediante odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) 95%. La capacidad predictiva del modelo fue estimada con el cálculo del área bajo la curva de la curva ROC (*receiver operating characteristic*).

El paquete informático utilizado para el análisis estadístico fue IBM SPSS Statistics 23.0 y R Project 2.12.1. Dicho análisis fue realizado por el personal de la UEC-AI.

El informe estadístico final incluyó la descripción de las características basales de los pacientes, el análisis de la variable principal y variables secundarias del estudio. En el desarrollo del estudio y en la presentación de resultados se tuvieron en consideración las recomendaciones CONSORT para ensayos clínicos (<http://www.consort-statement.org>).

### ***c) Cálculo del tamaño muestral***

El cálculo del tamaño muestral se basó en el criterio predefinido de no inferioridad: se asumiría que dexametasona es no inferior a prednisolona/prednisona si la diferencia de puntuación del cuestionario PACT en el 7º día de seguimiento en el grupo experimental (dexametasona) no era superior al 6% respecto al grupo convencional (prednisona/prednisolona).

El tamaño muestral necesario para poder concluir no inferioridad, alcanzando un poder estadístico de 80% fue de 556 pacientes, con un porcentaje de pérdidas estimado durante el seguimiento de 10%. Con estos datos se asumiría un nivel de significación de 5% con

un margen de no inferioridad o delta de 6% en la puntuación del cuestionario PACT.

[James Hung, D'Agostino]

#### ***4.5. Consideraciones éticas***

El protocolo del ensayo clínico fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitario Cruces (con fecha de 24 de septiembre de 2013) y autorizado por la AEMPS (con fecha de 27 de febrero de 2014). No se realizó ningún procedimiento del estudio antes de obtener la aprobación escrita del protocolo por parte de estas entidades y la conformidad explícita por parte del director del Hospital. El protocolo del estudio (versión 2.0, 7 de agosto de 2013) fue registrado en el Registro de la Unión Europea de Ensayos Clínicos (EudraCT Number: 2013-003145-42) previo al reclutamiento del primer paciente.

De la misma manera tampoco se inició ningún procedimiento del protocolo del ensayo en los pacientes antes de obtener el consentimiento informado escrito de acuerdo a las condiciones descritas en el subapartado 4.2.e.

El equipo investigador implicado acreditó formación específica en normas de Buena Práctica Clínica (BPC) previo a la puesta en marcha del estudio. El desarrollo del ensayo se ajustó a las normas de BPC internacionales, a la Declaración de Helsinki en su última enmienda activa y a las normas y regulaciones internacionales y nacionales (RD 223/2004). La investigadora principal fue responsable de completar y actualizar la documentación del estudio de manera diligente y de acuerdo con las normas de BPC y normativa local y estatal aplicable.

##### ***a) Consideraciones generales***

El investigador promotor se comprometió por escrito al estricto cumplimiento de

la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, así como el Real Decreto 1720/2007 (de 21 de diciembre), por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999 (de 13 de diciembre) de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo fueron las consideraciones más importantes y prevalecieron sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. El personal del estudio involucrado en la realización de este ensayo demostró estar suficientemente cualificado por su educación, formación y experiencia para llevar a cabo las tareas asignadas. No se utilizaron los servicios de personal que hubiera sido sancionado o suspendido por fraude científico. Se implantaron procedimientos para asegurar la calidad en cada uno de los aspectos del estudio.

Siguiendo la normativa legal vigente (RD 223/2004) sobre la realización de ensayos clínicos con menores, su participación en el ensayo se puso en conocimiento del Ministerio Fiscal.

#### ***b) Información a los sujetos y consentimiento informado***

Se informó oralmente y por escrito a los padres/tutores legales y a los pacientes toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. Se entregó al paciente o a su representante legal una copia del formulario de consentimiento y de la hoja de información al paciente. El investigador concedió al sujeto o su representante legalmente autorizado el tiempo para preguntar sobre los detalles del estudio (Ver subapartado 4.2.e). El formulario de consentimiento informado fue preparado por el equipo investigador y posteriormente supervisado y aprobado por el CEIC. Dicho formulario incluía todos los elementos requeridos por la *Internacional Conference of Harmonization (ICH)*, las directivas reguladoras vigentes, además de cumplir las normas de BPC y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. El formulario de consentimiento

también incluía una declaración de que el promotor y las autoridades sanitarias podían tener acceso directo a los registros de los sujetos.

El consentimiento informado y cualquier otra información proporcionada a los sujetos o a sus representantes legalmente autorizados debían ser revisados siempre que se dispusiera de nueva información relevante respecto a la participación voluntaria del sujeto, y debieron recibir la aprobación/opinión del CEIC antes de su implantación. Esta comunicación debió documentarse adecuadamente. Durante la participación de un sujeto en el ensayo, cualquier actualización del formulario de consentimiento o de la hoja de información al paciente debió proporcionarse al sujeto.

*c) Confidencialidad*

El paciente fue informado de que su participación en el ensayo fue tratada con la misma confidencialidad que su documentación clínica (todos los documentos relacionados con los datos necesarios para el estudio, es decir, historia clínica, pruebas complementarias, CRD, consentimiento informado y archivo del investigador), pero que, en caso necesario, un miembro del CEIC del centro, un inspector designado por las autoridades sanitarias, o el monitor del ensayo clínico podrían tener acceso a la misma.

Fue responsabilidad del investigador informar al paciente y a los padres/tutores legales de modo expreso, preciso e inequívoco de que sus datos se incorporarán a una base de datos informatizada, la cual sólo se emplearía con finalidades de investigación clínica y que el paciente no podría ser identificado de ninguna forma en dicha base de datos.

En el CRD, el paciente se identificó únicamente por un código alfanumérico de asignación en el estudio. El nombre del paciente no apareció en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio.

La participación del paciente en el ensayo quedó reflejada en su historia clínica. El

investigador completó una lista en la que constaban los nombres de los pacientes que participaban en el ensayo, su número de inclusión en el mismo, y su historia clínica. Sólo tenían acceso a la documentación clínica del participante los investigadores y el personal encargado de garantizar la calidad de los datos y el análisis de los mismos. Eventualmente, personas debidamente autorizadas por el Promotor y las Autoridades Sanitarias y el CEIC podrían auditar o inspeccionar el ensayo. La información personal no estuvo disponible al público, cumpliendo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter personal.

***d) Cumplimiento del protocolo***

El ensayo clínico se llevó a cabo tal y como está descrito en el protocolo aprobado por las autoridades pertinentes. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para el ensayo clínico que se considere relevante no pudo llevarse a efecto sin el previo dictamen favorable del CEIC correspondiente y la AEMPS. Sin perjuicio de lo anterior, si la modificación se refiere exclusivamente a documentos específicos que debieran ser evaluados por el CEIC, únicamente se requirió el dictamen favorable de dicho comité para su aplicación. Por el contrario, si la modificación se refiere a la documentación que debiera ser valorada únicamente por la AEMPS, solamente precisó la autorización de ésta. Si se dieran las circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos, el promotor y el investigador principal adoptarían las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato. Dichas medidas serían inmediatamente comunicadas a las autoridades competentes.

El fármaco del estudio fue utilizado únicamente en conformidad con el protocolo y la ficha técnica del mismo. Toda modificación o desviación con respecto al protocolo se documentó detalladamente en el CRD y la historia clínica.

Además, el estudio podría ser evaluado por auditores internos del promotor y los

inspectores designados por las autoridades sanitarias a quienes se les permitiría el acceso a los CRD, documentos originales y a otros archivos del estudio. Los informes de la auditoría realizada por el promotor se mantendrían de forma confidencial.

#### *d.1. Responsabilidad del Investigador Promotor*

El promotor del ensayo clínico fue la persona física o jurídica que se responsabilizó del estudio, incluyendo su realización (comienzo y finalización), disponiendo todos los medios y colaboradores precisos para cumplir con plenas garantías dicha responsabilidad. Asimismo, respaldó las solicitudes de autorización dirigidas al CEIC y/o a la AEMPS. Las obligaciones como promotor se recogen en el Artículo 35 del RD 223/2004 (6 de febrero de 2004).

#### *d.2. Responsabilidad del Investigador Principal*

El investigador principal se comprometió a realizar el estudio en conformidad con el protocolo proporcionado por el promotor y una vez obtenida la aprobación o dictamen favorable del CEIC y de las autoridades reguladoras competentes.

El investigador principal y sus colaboradores fueron los encargados del proceso de reclutamiento a través del CI. La labor de recogida y registro de las variables de manera correcta en los soportes facilitados por el promotor (CRD y e-CRD) fue responsabilidad del investigador y sus asociados.

Asimismo, el investigador principal debió notificar cada reclutamiento, informar regularmente al CEIC de la marcha del estudio y corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final.

Fue también responsabilidad del investigador principal garantizar la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados en 24 horas al responsable de la monitorización del ensayo, quien a su vez dispone de 24 horas para

notificárselo al promotor del ensayo.

Por último, el investigador debía notificar rápidamente al promotor cualquier auditoría programada por una autoridad sanitaria, así como enviarle con prontitud copias de los informes de dicha auditoría.

### *d.3. Responsabilidad del monitor*

El monitor se encargó de efectuar un seguimiento directo de la realización del ensayo siguiendo las directrices de las normas de BPC. Las obligaciones del monitor quedan especificadas en el artículo 36 del RD 223/2004 (6 de febrero de 2004).

El responsable de la monitorización realizó una visita al SUP donde se llevó a cabo el estudio para verificar la calificación de cada investigador, inspeccionar las instalaciones e informar al investigador sobre sus responsabilidades y los procedimientos para garantizar la adecuada y correcta documentación del estudio.

Asimismo, fue obligación del monitor preparar y revisar los CRD de los pacientes para asegurar que éstos eran adecuados y exactos, y que se registraban todas las observaciones y datos relevantes para los participantes en el estudio. Todos los datos del estudio registrados en los documentos fuente se transcribieron a los CRD, garantizándose su coherencia.

Durante el curso del estudio, el monitor realizó visitas periódicas al SUP para comprobar el cumplimiento del protocolo, comparar los CRD y las historias médicas de los pacientes individuales, evaluar la contabilidad y utilización de los fármacos y garantizar que el estudio se estaba desarrollando de acuerdo con los requisitos. La comprobación de las historias médicas se realizó de manera conjunta con el investigador principal, garantizándose la confidencialidad del paciente. Los casos de omisión de datos o datos contradictorios se trataron con el investigador para su resolución.

#### ***e) Conservación de los archivos***

Los documentos que constituyen el archivo maestro del ensayo clínico deberán conservarse durante el tiempo y conforme a las especificaciones establecidas en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea publicadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (RD 223/04 artículo 39). El promotor es el responsable del archivo de la documentación del ensayo. El investigador conservará los códigos de identificación de pacientes durante al menos 15 años después de concluido o interrumpido el ensayo. Las historias clínicas de los pacientes y demás datos originales se conservarán el máximo periodo de tiempo que permita el hospital donde se haya realizado el ensayo. El informe final del investigador a las autoridades y al CEIC y documentos esenciales específicos del promotor, se conservarán como mínimo 2 años después de la finalización del ensayo clínico del producto en investigación.

El investigador principal deberá ponerse en contacto con el promotor antes de destruir cualquier registro asociado al estudio. El promotor notificará al investigador el momento en el que la conservación de los archivos del ensayo ya no sea necesaria.

Si el investigador principal se retirase del estudio (por traslado, jubilación...), los registros deberán ser transferidos a otra persona cuya designación haya sido mutuamente acordada (por ejemplo, otro investigador, CEIC). La notificación de dicha transferencia deberá enviarse por escrito al promotor.

#### ***4.6. Financiación y seguros***

De acuerdo con el Real Decreto 223/2004, el investigador promotor solicitó la Póliza de Seguros para Ensayos Clínicos contratada por la Administración de la Comunidad del País Vasco. Dicha póliza de seguros cubre en sus términos y condiciones,

la responsabilidad legal por daños ocasionados a las personas participantes y derivados de esta investigación, realizada estrictamente en conformidad tanto con el protocolo científico como la ley aplicable y los estándares profesionales.

El proyecto del presente ensayo clínico ganó la beca anual de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP) en 2014, dotada con 3000 euros. No se obtuvo ninguna otra financiación de convocatoria competitiva ni tampoco de ninguna entidad privada.

El medicamento experimental utilizado en el presente estudio es de amplia difusión hospitalaria y extrahospitalaria por lo que no hubo ningún tipo de interés comercial en el ensayo clínico, que fue gestionado en su totalidad por investigadores independientes.

El equipo investigador no declaró conflicto de interés alguno.

## **5. RESULTADOS**

## 5.1. EPIDEMIOLOGÍA

Durante el periodo de estudio, comprendido entre el 5 de septiembre de 2014 y 5 de octubre de 2015, se atendieron en el SUP un total de 57 865 episodios, de los cuales, 2956 (5.1%) correspondieron con reagudizaciones asmáticas. Se excluyeron del estudio los pacientes con crisis graves y aquéllos con crisis leves que no precisaban corticoide oral. Otras razones de exclusión fueron el uso en las 4 semanas previas de corticoide vía oral o parenteral y las situaciones de reclutamiento no factible por saturación asistencial en el SUP. Setecientos diez pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión, y ninguno de exclusión, y se les ofertó la participación en el estudio. Finalmente, 590 pacientes fueron reclutados y aleatorizados a una de las dos ramas de tratamiento: 294 recibieron el tratamiento experimental con dexametasona y 296 el convencional con prednisona/prednisolona.

En referencia a los 120 pacientes no reclutados, 116 familias rechazaron la participación voluntaria en el ensayo y en 4 casos el proceso de enrolamiento se vio obstaculizado por barrera idiomática-cultural. En este grupo, se registraron las características basales y gravedad inicial de la exacerbación para ser comparadas con la población reclutada.

Catorce pacientes (7 en cada grupo) que fueron excluidos del estudio posteriormente dado que presentaban criterios de exclusión que habían pasados desapercibidos/*sido omitidos/pasados por alto* en el momento del reclutamiento. En estos casos también se completó el seguimiento telefónico por motivos de seguridad del ensayo, sin objetivarse ningún efecto adverso asociado a la medicación.

No se produjo el reclutamiento de ningún paciente incluido en el ensayo clínico en las 4 semanas previas. Por otro lado, ninguna familia abandonó el ensayo clínico antes de recibir la medicación del ensayo.

El seguimiento telefónico se completó en el 97.9% de los pacientes en el grupo experimental (6 pérdidas), en el 95.6% en el convencional (13 pérdidas) y de forma global en el 96.7% de la población de estudio. La variable principal se recogió, por tanto, en 571 pacientes.

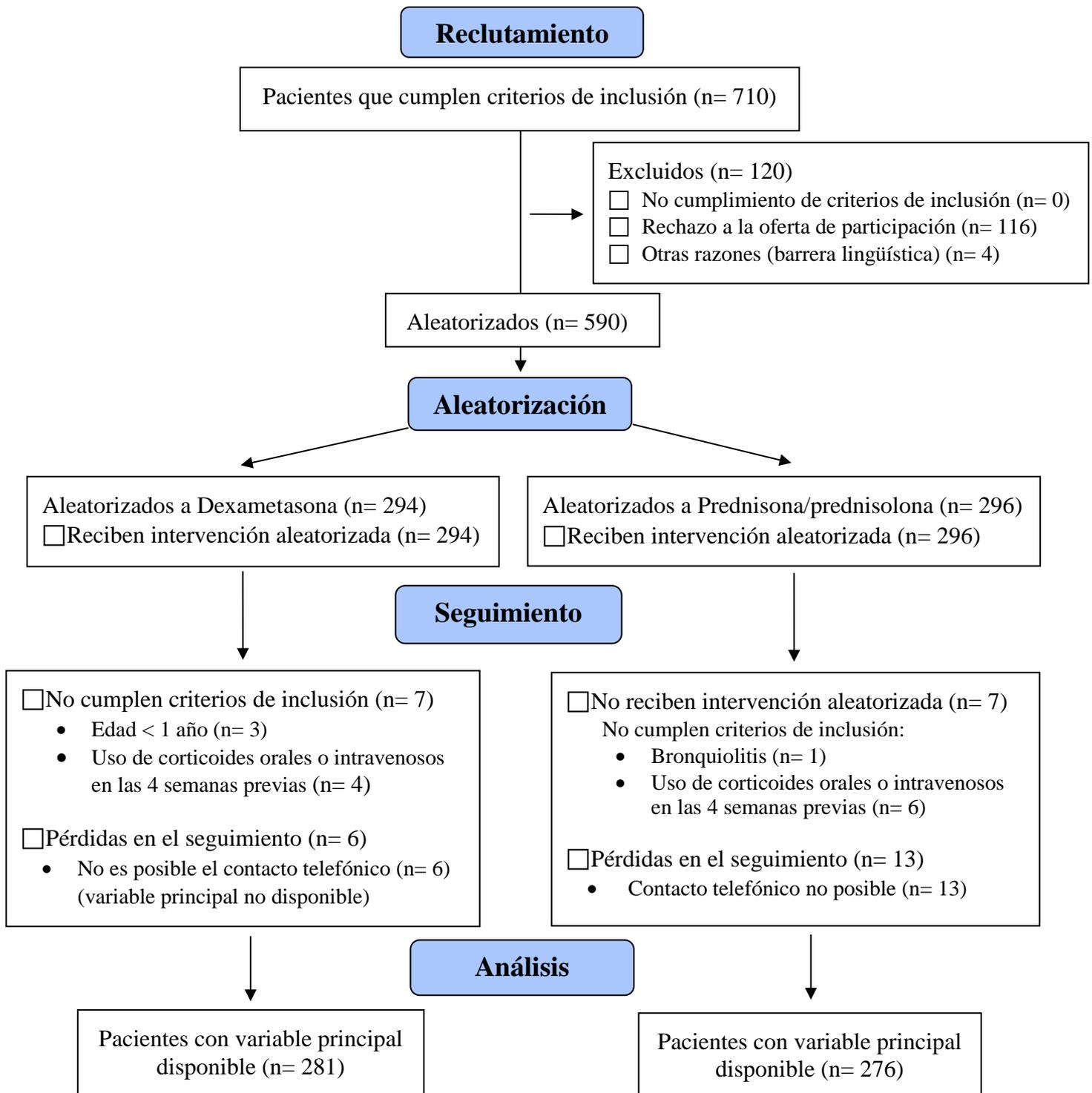
Se registraron trece violaciones del protocolo del ensayo, doce por discontinuidad en la intervención y en un caso por error en la aleatorización. Respecto a las discontinuidades de la intervención, en el grupo experimental se registraron dos (un paciente finalizó voluntariamente el tratamiento y otro no lo hizo por vómitos), mientras que en el convencional hubo diez (siete pacientes finalizaron voluntariamente el tratamiento, dos no lo completaron por olvido y uno por vómitos). El diagrama de flujo de los participantes en el ensayo clínico se presenta en la Figura X (diagrama CONSORT).

No se encontraron diferencias entre las características demográficas y clínicas entre los dos grupos de estudio. Las características basales de los pacientes incluidos están recogidas en el siguiente apartado. Tampoco se detectaron diferencias entre los casos incluidos y excluidos del ensayo clínico, en términos de características demográficas o gravedad inicial de la exacerbación. (Ver Tabla X).

**Tabla X-** Características de los pacientes excluidos e incluidos en el estudio.

<b>Variables</b>	<b>Pacientes excluidos (n= 120)</b>	<b>Pacientes incluidos (n= 557)</b>	<b>P</b>
Sexo (varón/mujer)	71/49 (59.1/40.8%)	335/222 (59.9/40.1%)	n.s.
Edad (años)*	4.2 (2.9)	4.6 (3.4)	n.s.
PS*	4.3 (1.4)	4.5 (1.3)	n.s.

\*Valores expresados como media (DE); n.s.: no significativo; PS: Pulmonary Score.



**Figura X.** Diagrama de flujo de los pacientes.

## 5.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE PACIENTES INCLUIDOS

En relación a las características basales de los pacientes analizados, existió cierto predominio de varones, con una edad media de 4.7 años en el grupo experimental, (desviación estándar, DE: 3.4) y 4.5 años en el brazo de tratamiento convencional (DE: 3.4). Presentaron antecedentes personales de asma 455 pacientes (81,6%), y el 23.1% recibía tratamiento de mantenimiento. De forma menos frecuente se registraron otros antecedentes como alergias (22.2%), dermatitis atópica (13.8%) y rinitis (2.1%). No existieron diferencias entre ambos grupos. (Ver tabla X).

**Tabla X-** Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>VARIABLES</b>	<b>Grupo Dexametasona (n= 281)</b>	<b>Grupo Prednisona/prednisolona (n= 276)</b>	<b>P</b>
Sexo (varón)	169 (60.1%)	166 (60.1%)	n.s.
Edad (años)*	4.7 (3.4)	4.5 (3.4)	n.s.
<i>Antecedentes personales</i>			
Asma	228 (81.1%)	227 (82.2%)	n.s.
Tratamiento de mantenimiento	67 (23.8%)	62 (22.5%)	n.s.
Alergias	70 (24.9%)	54 (19.6%)	n.s.
Dermatitis atópica	43 (15.3%)	34 (12.3%)	n.s.
Rinitis	7 (2.5%)	5 (1.8%)	n.s.

\*Valores expresados como media (DE); n.s.: no significativo.

A su llegada al SUP, el 96.9% de los pacientes presentaba un TEP alterado, presentando 534 (95.8%) dificultad respiratoria y 6 (1%) fallo respiratorio. Predominaron los pacientes a los que el proceso de triaje les otorgó un NG III (463; 83.1%), sobre el nivel

II (57; 10.2%) o NG I (16; 2.8%). No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a dicha valoración inicial. (Ver tabla X).

**Tabla X-** Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>VARIABLES</b>	<b>Grupo Dexametasona (n= 281)</b>	<b>Grupo Prednisona/prednisolona (n= 276)</b>	<b>P</b>
<i>TEP alterado</i>	274 (97.5%)	266 (96.3%)	n.s.
. Apariencia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	n.s.
. Circulación	2 (0.7%)	1 (0.4%)	n.s.
. Respiración	270 (96.1%)	264 (95.7%)	n.s.
<i>Nivel de gravedad</i>			
. I	6 (2.1%)	10 (3.6%)	n.s.
. II	33 (11.8%)	24 (8.7%)	n.s.
. III	233 (82.9%)	230 (83.3%)	n.s.
. IV	9 (3.2%)	12 (4.4%)	n.s.
. V	0	0	n.s.

*n.s.: no significativo; TEP: triángulo de evaluación pediátrica.*

Con relación al manejo de las crisis asmáticas, la mayoría de los pacientes había recibido tratamiento en las 24 horas anteriores a la consulta con salbutamol (423; 75.9%). La vía de administración más frecuente fue la inhalada, seguida de la nebulizada, que fue administrada en otros centros hospitalarios o en AP previo al traslado al SUP. La tercera vía de administración en frecuencia fue el polvo seco. Ningún paciente había tomado corticoides orales previamente, dado que era uno de los criterios de exclusión. A su llegada al SUP, la media de puntuación en la escala de valoración clínica PS fue 4.5 (DE: 1.2), con una Sat O<sub>2</sub> inicial media de 95.6% (DE: 5.6), medida en aire ambiente. En relación al resto de constantes registradas, la media de FR fue 39 respiraciones por minuto

(rpm) (DE: 11.5), siendo la media de FC 134 latidos por minuto (lpm) (DE: 31). Todos los pacientes recibieron tratamiento con salbutamol y 161 sujetos (28.9%) precisaron más de tres dosis. Se asoció el anticolinérgico bromuro de ipratropio en 318 casos (57%). La vía de administración mayoritaria de ambas medicaciones fue la inhalada (91.1%), siendo nebulizada en el 8.9% de los casos. En relación con las pruebas complementarias, se solicitó radiografía de tórax en 40 pacientes (7.2%) y gasometría únicamente en 13 pacientes (2.3%). No existieron diferencias entre ambos grupos en las variables citadas. (Ver tabla X).

**Tabla X-** Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>VARIABLES</b>	<b>Grupo Dexametasona (n= 281)</b>	<b>Grupo Prednisona/prednisolona (n= 276)</b>	<b>P</b>
<i>Características de la exacerbación</i>			
Salbutamol en las 24 h previas	210 (74.7%)	213 (77.2%)	n.s.
. Vía inhalada	190 (90.4%)	195 (91.5%)	n.s.
. Vía nebulizada	10 (4.8%)	10 (4.7%)	n.s.
. Polvo seco	10 (4.7%)	8 (3.7%)	n.s.
PS a la llegada al SUP*	4.5 (1.2)	4.5 (1.3)	n.s.
Saturación de oxígeno*	95.6 (5.8)	95.6 (5.4)	n.s.
Frecuencia respiratoria*	39.4 (12.4)	39.7 (10.1)	n.s.
Frecuencia cardíaca*	136 (65.5)	131 (24.8)	n.s.
Oxígeno suplementario	100 (35.6%)	94 (34.1%)	n.s.
> 3 dosis de salbutamol en SUP	80 (28.5%)	81 (29.3%)	n.s.
Bromuro de ipratropio	163 (58%)	155 (56.2%)	n.s.
. Vía inhalada	251 (90%)	252 (92.3%)	n.s.
. Vía nebulizada	28 (10%)	21 (7.7%)	n.s.
Gasometría venosa	6 (2.1%)	7 (2.5%)	n.s.
Radiografía de tórax	24 (8.5%)	16 (5.8%)	n.s.
Antibióterápia empírica	5 (1.8%)	8 (2.9%)	n.s.

\*Valores expresados como media (DE); n.s.: no significativo. SUP: Servicio de Urgencias de Pediatría.

En el momento del reclutamiento las familias completaron los cuestionarios PACT y ARQoL para la valoración de la presencia de síntomas de asma y criterios de asma persistente, así como la calidad de vida, en referencia a los 3 meses previos. Los síntomas más comúnmente referidos por los padres fueron tos (85.2%), dificultad para respirar

(74.5%), respiración rápida (50.2%), sibilancias (47.3%). Menos frecuentes fueron los siguientes: ruido de secreciones (34.8%) y dolor torácico (14.2%). El 40.7% de los pacientes cumplió criterios de asma persistente, siendo el ítem más afectado los síntomas durante el sueño nocturno (34.1%). La media de calidad de vida referida fue de 79.5 (DE 17.5). No hubo diferencias significativas entre ambos brazos del estudio. (Ver tabla X).

**Tabla X-** Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Variables	Grupo Dexametasona (n= 281)	Grupo Prednisona/prednisolona (n= 276)	P
<i>Síntomas/signos de asma</i>			
. Tos	239 (85.1%)	236 (85.5%)	n.s.
. Ruido de secreciones	101 (35.9%)	100 (36.2%)	n.s.
. Dolor torácico	43 (15.3%)	39 (14.1%)	n.s.
. Sibilancias	143 (50.9%)	130 (47.1%)	n.s.
. Dificultad respiratoria	217 (77.2%)	198 (71.7%)	n.s.
. Respiración rápida	149 (53%)	131 (47.5%)	n.s.
<i>Asma persistente (PACT)</i>			
. Corriendo o con deporte	40 (14.2%)	31 (11.2%)	n.s.
. Durante el sueño nocturno	100 (35.6%)	90 (32.6%)	n.s.
. Necesidad de broncodilatador	38 (13.4%)	30 (10.9%)	n.s.
. Sentado, tranquilo	12 (4.3%)	13 (4.7%)	n.s.
. Con actividad leve	23 (8.2%)	19 (6.9%)	n.s.
. Al despertar	17 (6%)	19 (6.9%)	n.s.
<i>Calidad de vida (ARQoL)*</i>	79.4 (17.9)	79.5 (17.5)	n.s.

\*Valores expresados como media (DE); ARQoL: asthma related quality-of-life (rango 0-100); n.s.: no significativo; PACT: pediatric asthma control tool (expresado como porcentaje).

Finalmente, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a las características basales descritas hasta ahora, por lo que ambos grupos fueron comparables, garantizando el proceso de aleatorización.

## **5.2. RESULTADOS EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO PRINCIPAL**

*. Determinar si la administración de 2 dosis de dexametasona oral (tratamiento experimental) es al menos igual de efectiva y segura que la administración de 5 días de prednisona/prednisolona oral (tratamiento convencional) en la mejoría de los síntomas de asma a los 7 días tras la visita al SUP.*

### **a) Variable principal en la población de estudio**

En relación con la variable principal, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con síntomas de asma persistente a los 7 días de seguimiento entre el grupo tratado con dexametasona y el tratado con prednisona/prednisolona: 56.6% (CI 95%: 50.7-62.3) y 58.3% (CI 95%: 52.4-64), respectivamente.

La necesidad de tratamiento broncodilatador fue inferior, pero no significativa, en el grupo tratado con dexametasona (86.1 vs 91.3%, n.s., no significativo). No hubo diferencias entre los dos brazos del ensayo respecto al resto de ítems del cuestionario PACT.

Los síntomas de asma más comúnmente referidos por los padres fueron tos (55%), ruido de secreciones (19%) y dificultad para respirar (13%), y se presentaron de forma más frecuente durante el sueño nocturno (44.8%), sin diferencias entre los dos grupos. (Ver Tabla X).

**Tabla X-** Variable principal en los pacientes incluidos en el estudio.

<b>Variables</b>	<b>Grupo Dexametasona (n= 281)</b>	<b>Grupo Prednisona/prednisolona (n= 276)</b>	<b>P</b>
<i>Síntomas/signos de asma</i>			
. Tos	153 (54.4%)	152 (55.1%)	n.s.
. Ruido de secreciones	53 (18.9%)	53 (19.2%)	n.s.
. Dolor torácico	2 (0.7%)	3 (1.1%)	n.s.
. Sibilancias	25 (8.9%)	25 (9.1%)	n.s.
. Dificultad respiratoria	37 (13.2%)	30 (10.9%)	n.s.
. Respiración rápida	15 (5.3%)	11 (4%)	n.s.
<i>Asma persistente (PACT)</i>			
	159 (56.6%)	161 (58.3%)	n.s.
	(50.6-62.6)*	(52.3-64.2)*	
. Corriendo o con deporte	75 (26.7%)	91 (33%)	n.s.
. Durante el sueño nocturno	127 (45.2%)	123 (44.6%)	n.s.
. Necesidad de broncodilatador	242 (86.1%)	252 (91.3%)	n.s.
. Sentado, tranquilo	16 (5.7%)	24 (8.7%)	n.s.
. Con actividad leve	41 (14.6%)	44 (15.9%)	n.s.
. Al despertar	30 (10.7%)	34 (12.3%)	n.s.

\*Intervalo confianza 95%; n.s.: no significativo; PACT: *pediatric asthma control tool* (expresado como porcentaje).

***b) Variable principal en diferentes subgrupos de interés clínico***

Se analizó la variable principal en los siguientes subgrupos de población con interés clínico: pacientes entre 12 y 24 meses y aquéllos mayores de 2 años, pacientes con primer episodio asmático, con/sin tratamiento de base, exacerbaciones leves ( $PS \leq 3$ ) y moderadas ( $PS > 3$ ), así como pacientes con/sin ingreso en UO. No hubo diferencias en la variable principal, entre los dos brazos del ensayo, en estos subgrupos. (Ver tabla X).

**Tabla X-** Variable principal en diferentes subgrupos de interés clínico.

<b>Variables</b>	<b>Grupo Dexametasona</b>	<b>Grupo Prednisona/prednisolona</b>	<b>P</b>
<i>Pacientes <math>\leq 2</math> años</i>	(n= 56)	(n= 61)	
	32 (57.1%)	42 (68.9%)	n.s.
<i>Pacientes &gt; 2 años</i>	(n= 225)	(n= 215)	
	127 (56.4%)	119 (55.3%)	n.s.
<i>Primer episodio asmático</i>	(n= 53)	(n= 49)	
	26 (49%)	31 (63.2%)	n.s.
<i>Tratamiento de mantenimiento</i>	(n= 67)	(n= 62)	
	42 (62.7%)	40 (64.5%)	n.s.
<i>Sin tratamiento mantenimiento</i>	(n= 214)	(n= 214)	
	117 (54.7%)	121 (56.5%)	n.s.
<i>PS <math>\leq 3</math></i>	(n= 59)	(n= 60)	
	35 (59.3%)	36 (60%)	n.s.
<i>PS &gt; 3</i>	(n= 222)	(n= 216)	
	124 (55.9%)	125 (57.9%)	n.s.
<i>Ingreso en UO</i>	(n= 57)	(n= 53)	
	34 (59.6%)	32 (60.4%)	n.s.
<i>Sin ingreso en UO</i>	(n= 224)	(n= 223)	
	125 (55.8%)	129 (57.8%)	n.s.
<i>Ingreso en Planta</i>	(n= 10)	(n=7)	
	8 (80%)	6 (85.7%)	n.s.
<i>Corticoterapia oral prolongada</i>	(n= 22)	(n= 16)	
	17 (73.9%)	14 (82.4%)	n.s.

*n.s.: no significativo; UO: Unidad de Observación.*

Otro subgrupo de interés clínico fue el compuesto por aquellos pacientes a los que, durante el seguimiento habitual en AP, en los 7 días posteriores a la visita al SUP, se les prolongó el tratamiento con corticoides más allá de las dosis pautadas en el protocolo. Dicho subgrupo mostró peores puntuaciones respecto al global de pacientes estudiados, sin diferencias entre ambos brazos del ensayo clínico. (Ver Tabla X). En el grupo experimental se registraron 22 casos (7.8%) comparado con 16 (6.2%) en el brazo convencional, si bien esta diferencia no fue significativa. Al analizar las características de estos pacientes, destacó que aquéllos tratados con dexametasona eran significativamente mayores respecto al grupo que recibió prednisona/prednisona (6.5 vs 3.9 años,  $p < 0.05$ ). No se hallaron diferencias en el resto de variables: características demográficas, gravedad inicial de la exacerbación, tratamiento recibido en SUP, síntomas de asma persistente ni calidad de vida en el momento del reclutamiento. (Ver Tabla X)

Respecto a la seguridad del tratamiento experimental, no se produjo ningún evento adverso atribuible a la medicación del ensayo clínico durante la realización del mismo.

**Tabla X-** Características basales de la población corticoide prolongado.

<b>Variables</b>	<b>Grupo Dexametasona (n= 22)</b>	<b>Grupo Prednisona/prednisolona (n= 16)</b>	<b>P</b>
Sexo (varón)	14 (63.6%)	10 (62.5%)	n.s.
Edad (años)*	6.5 (3.7)	3.9 (3.0)	<0.05
<i>Antecedentes personales</i>			
Asma	21 (95.4%)	13 (81.2%)	n.s.
Alergias	6 (27.2%)	3 (18.7%)	n.s.
Dermatitis atópica	4 (18.1%)	3 (18.7%)	n.s.
<i>Características exacerbación</i>			
Salbutamol en las 24 h previas	19 (86.3%)	10 (62.5%)	n.s.
PS a la llegada al SUP*	4.5 (1.4)	5.1 (1)	n.s.
Saturación de oxígeno*	92.1 (19.2)	93.9 (2.7)	n.s.
Oxígeno suplementario	10 (45.4%)	9 (56.2%)	n.s.
> 3 dosis de salbutamol	7 (31.8%)	4 (25%)	n.s.
Bromuro de ipratropio	11 (50%)	11 (68.7%)	n.s.
Asma persistente (PACT) basal	13 (59%)	8 (50%)	n.s.
ARQoL basal*	75.4 (18.6)	80.8 (12.7)	n.s.

\*Valores expresados como media (DE). ARQoL: Asthma related quality-of-life (rango 0-100); n.s.: no significativo; PACT: Pediatric asthma control tool (expresado como porcentaje); PS: Pulmonary Score; SUP: Servicio de Urgencias de Pediatría.

### **5.3. RESULTADOS EN RELACIÓN CON LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS**

***5.3.1. Determinar si el tratamiento experimental es al menos igual de efectivo y seguro que la pauta convencional en la mejoría de la calidad de vida a los 7 días y en la prevención de ingresos hospitalarios, re-consultas (en SUP y AP) y absentismo (escolar y laboral) durante los 15 días de seguimiento. Asimismo, determinar si el tratamiento experimental no es inferior al convencional en adherencia, tolerancia y satisfacción parental a los 7 días.***

#### *a) Calidad de vida a los 7 días*

En relación a la variable secundaria calidad de vida, ambos grupos de estudio presentaron similar puntuación a los 7 días, utilizando el cuestionario ARQoL (80 vs 77.7, n.s.) (Ver Tabla X). Esta variable secundaria se analizó asimismo en los subgrupos de interés clínico previamente citados: pacientes entre 12 y 24 meses y aquéllos mayores de 2 años, pacientes con primer episodio asmático, con/sin tratamiento de base, exacerbaciones leves ( $PS \leq 3$ ) y moderadas ( $PS > 3$ ), así como pacientes con/sin ingreso en UO. No hubo diferencias en la calidad de vida, entre los dos brazos del ensayo, en estos subgrupos ni respecto a la población general de estudio. (Ver tabla X)

**Tabla X-** Calidad de vida (ARQoL) en la población de estudio y subgrupos de pacientes.

<b>Variables</b>	<b>Grupo Dexametasona</b>	<b>Grupo Prednisona/prednisolona</b>	<b>P</b>
<i>Población estudio global</i>	(n= 281)	(n= 276)	
	80 (16.8)	77.7 (18.5)	n.s.
<i>Primer episodio asmático</i>	(n= 53)	(n= 49)	
	79.9 (15.4)	81.1 (15.2)	n.s.
<i>Pacientes ≤ 2 años</i>	(n= 56)	(n= 61)	
	79.4 (17.1)	75.3 (21.5)	n.s.
<i>Pacientes &gt; 2 años</i>	(n= 225)	(n= 215)	
	79.3 (17.5)	78.8 (17.8)	n.s.
<i>Tratamiento de mantenimiento</i>	(n= 67)	(n= 62)	
	77.2 (14.6)	72.6 (20.4)	n.s.
<i>Sin tratamiento mantenimiento</i>	(n= 214)	(n= 214)	
	80.9 (17.4)	79.2 (17.6)	n.s.
<i>PS ≤ 3</i>	(n= 59)	(n= 60)	
	78.5 (16.2)	79.1 (16.9)	n.s.
<i>PS &gt; 3</i>	(n= 222)	(n= 216)	
	80.4 (17)	77.4 (18.9)	n.s.
<i>Ingreso en UO</i>	(n= 57)	(n= 53)	
	76.3 (18.3)	74 (20.5)	n.s.
<i>Sin ingreso en UO</i>	(n= 224)	(n= 223)	
	81 (16.3)	78.6 (17.9)	n.s.
<i>Ingreso en Planta</i>	(n=10)	(n=7)	
	73 (7.3)	80 (11.4)	n.s.
<i>Corticoterapia oral prolongada</i>	(n= 22)	(n= 16)	
	62.6 (25)	66.2 (23.2%)	n.s.

*Valores ARQoL (Asthma related quality-of-life) son expresados como media (DE). n.s.: no significativo; UO: Unidad de Observación.*

En el subgrupo que recibió tratamiento corticoideo más prolongado tampoco hubo diferencias en la puntuación de calidad de vida entre los dos brazos del ensayo. Sin embargo, este subgrupo presentó una calidad de vida menor que la población general de estudio.

*b) Ingresos hospitalarios, re-consultas (en SUP y AP) y absentismo (escolar y laboral) durante los 15 días de seguimiento.*

La mediana de tiempo de estancia en SUP fue de 2.7 horas en ambos grupos (rango para el grupo experimental 0.9-29 y 0.6-34.9 para el convencional). Respecto al destino posterior de los pacientes, los dos brazos del estudio presentaron una tasa de ingreso similar en UO del SUP y en planta de hospitalización (20.3% vs 19.2%, n.s. y 3.6% vs 2.5%, n.s., respectivamente). Asimismo, no hubo diferencias entre ambos grupos en relación con el índice de re-consultas al SUP (4.6% vs 3.3%, n.s.) y de re-consultas con ingreso (0.4% vs 0.7%, n.s.). El tiempo medio hasta la re-consulta fue de 31 horas (DE 29.2) en la rama experimental y 47.3 horas (DE 35.4) en la convencional, sin diferencias significativas. (Ver Tabla X).

En relación con el seguimiento en AP, ambos grupos presentaron una tasa de consulta similar (75.4% en el brazo de dexametasona y 71% en el de prednisona/prednisolona). El número medio de consultas fue 1.6 en ambas ramas de tratamiento (DE 0.7 y DE 0.8, respectivamente). (Ver Tabla X).

Respecto al absentismo, los dos grupos no mostraron diferencias en el número de días de actividad escolar ni laboral perdidos. (Ver Tabla X).

**Tabla X-** Variables secundarias en los pacientes incluidos en el estudio.

<b>Variables</b>	<b>Grupo Dexametasona (n= 281)</b>	<b>Grupo Prednisona/prednisolona (n= 276)</b>	<b>P</b>
Estancia media en SUP*	4.9 (5.4)	4.8 (5.7)	n.s.
Ingreso en UO	57 (20.3%)	53 (19.2%)	n.s.
Ingreso Planta Hospitalización	10 (3.6%)	7 (2.5%)	n.s.
Re-consultas	13 (4.6%)	9 (3.3%)	n.s.
Re-consultas con ingreso	1 (0.4%)	2 (0.7%)	n.s.
Tiempo hasta re-consulta (h)*	31 (29.2)	47.3 (35.4)	n.s.
Consulta en AP	212 (75.4%)	196 (71%)	n.s.
Número consultas en AP*	1.6 (0.7)	1.6 (0.8)	n.s.
Absentismo escolar (días)*	1.8 (1.8)	2 (1.9)	n.s.
Absentismo laboral (días)*	0.3 (0.9)	0.3 (0.8)	n.s.

\*Valores expresados como media (DE); AP: Atención Primaria; h: horas; n.s.: no significativo; UO: Unidad de Observación; SUP: Servicio de Urgencias de Pediatría.

*c) Adherencia, tolerancia y satisfacción parental a los 7 días.*

La incidencia de vómitos fue menor en el grupo experimental (2.1% vs 4.4%), si bien la diferencia no fue significativa. Sin embargo, la adherencia al tratamiento fue significativamente más alta en el grupo que recibió dexametasona (99.3% vs 96%,  $p < 0.05$ ). Un alto porcentaje de padres/cuidadores, en ambos grupos, manifestaron una preferencia por el tratamiento de dos días frente al de 5 días (93.8% en la rama experimental y 94.7% en la rama convencional). (Ver Tabla X).

**Tabla X-** Variables secundarias en los pacientes incluidos en el estudio.

<b>Variables</b>	<b>Grupo Dexametasona (n= 281)</b>	<b>Grupo Prednisona/prednisolona (n= 276)</b>	<b>P</b>
Vómitos	6 (2.1%)	12 (4.4%)	n.s.
Adherencia al tratamiento	279 (99.3%)	265 (96%)	< 0.05
Satisfacción parental	210 (93.8%)	179 (94.7%)	n.s.

*n.s.: no significativo.*

### ***5.3.2. Análisis de costes de ambas pautas de tratamiento corticoideo.***

En términos económicos el coste de prednisolona esteaglato (13.3 mg/ml, equivalentes a 7 mg/ml de prednisolona) es de 4.29 €/10 ml y el de los comprimidos de prednisona de 30 mg es de 0.12 €/comprimido. La dexametasona fabricada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Cruces tiene un coste de 0.59 €/10 ml.

Por lo tanto, el precio de un ciclo de tratamiento convencional con prednisolona durante 5 días para un paciente con un peso estándar de 10 kg es de 3.98 € (más 0.27 € si se incluye la jeringa de dispensación de la primera dosis hospitalaria), de los cuales, 0.92 € (correspondiente a la primera dosis a 1.5 mg/kg administrada en el SUP) está cubierto por el hospital y el resto asumido por la familia y el sistema sanitario.

Para el mismo peso, el precio del tratamiento con dexametasona es de 0.71 €. A esto se debe añadir el coste de la jeringa utilizada para la dosis hospitalaria (0.19 € la jeringa de 10 ml) y la jeringa con tapón en la que se entrega la dosis domiciliaria a las familias previo al alta (0.38 € la jeringa con tapón). El coste total es de 1.28 € asumido completamente por el hospital.

En el caso de pacientes de mayor edad que toleren comprimidos, el gasto neto para la pauta convencional de prednisona para un niño de 12 años con peso estándar de 40 kg sería 1.04 € frente a 1.42 € con la pauta de dexametasona.

**5.3.3. Identificar, en la población global de estudio, factores de riesgo asociados a la persistencia de síntomas de asma 7 días después de la visita al SUP, independientemente del corticoide recibido.**

*a) Características basales de la población global de estudio*

En el momento de la visita al SUP, 227 pacientes (40.8%) presentaban síntomas de asma persistente, en referencia a los 3 meses previos, y un 23.2% (129) recibían, en ese momento, tratamiento de mantenimiento, con una puntuación media de calidad de vida de 78.8 (DE: 17.6). Todos los pacientes fueron tratados con salbutamol (al menos 2-3 tandas) y se asoció bromuro de ipratropio en 318 casos (57.1%) y 194 (34.8%) recibieron oxigenoterapia suplementaria, de acuerdo con el protocolo de manejo del SUP. La pauta de corticoide administrada dependió de la rama de aleatorización: dexametasona en 281 pacientes (50.4%) y prednisolona/prednisona en 276 (49.6%). Un total de 110 (19.7%) pacientes ingresaron en la UO o planta de hospitalización.

En la tabla X se resumen las características basales de los pacientes en función de la persistencia de síntomas a los 7 días. En el grupo sintomático a la semana, 147 pacientes (45.9%) cumplieron criterios de asma persistente en el momento del reclutamiento frente a 80 (33.8%) en el grupo libre síntomas persistentes al séptimo día ( $p < 0.01$ ). Los ítems del cuestionario PACT en los que se observaron diferencias significativas fueron los siguientes: durante el sueño nocturno ( $p < 0.01$ ), al despertar ( $p < 0.01$ ) y en reposo ( $p < 0.05$ ). En aquellos pacientes con síntomas destacó una media de calidad de vida basal de 77.8 (DE: 17.8) mientras que los pacientes sin síntomas mostraron puntuaciones significativamente superiores (81.1, DE: 17.4;  $p < 0.05$ ). Únicamente el 1.2% de los pacientes libres de síntomas ingresaron en el hospital tras el tratamiento en SUP frente a

4.5% en el grupo con síntomas persistentes ( $p < 0.05$ ). No se encontraron diferencias significativas en el resto de variables estudiadas.

Durante el seguimiento telefónico, al séptimo día, los padres refirieron síntomas de asma persistente en 320 pacientes (57.4%) y 432 (77.5%) continuaban recibiendo tratamiento broncodilatador. La media de calidad de vida fue de 79.6 (DE: 17.6), con un valor discretamente inferior en los pacientes con síntomas, 77.2 (17.6), frente a 78.2 (17.7) en aquellos sin síntomas (n.s.). En relación con el control evolutivo, 408 (73.2%) pacientes visitaron al menos en una ocasión a su pediatra de AP y 22 (3.9%) consultaron en una segunda ocasión en el SUP. Un total de 325 pacientes (58.3%) perdió 1 ó más días de colegio y 79 padres (14.1%) refirieron absentismo laboral, con una media de 2.7 (DE 1.5) y 2 (DE 1.3) días respectivamente. Respecto al absentismo escolar, el 64.1% (205) de los pacientes sintomáticos perdieron 1 día o más de colegio, frente al 50.6% (120) en el grupo asintomático ( $p < 0.01$ ). Los padres de niños con absentismo escolar refirieron con más frecuencia ausentismo laboral, 65 (20%) versus 14 (6%) entre aquellos que no perdieron ningún día de escuela ( $p < 0.01$ ).

**Tabla X-** Características basales de los pacientes en función de la persistencia de síntomas de asma al séptimo día de evolución.

<b>Variab</b> les	<b>Pacientes sin síntomas a los 7 días (n= 237)</b>	<b>Pacientes con síntomas a los 7 días (n= 320)</b>	<b>P</b>
Sexo (varón)	135 (57%)	200 (62.5%)	n.s.
Edad (años)*	4.7 (3.3)	4.5 (3.4)	n.s.
<i>Antecedentes personales</i>			
Asma	192 (81%)	263 (82.2%)	n.s.
Tratamiento de mantenimiento	47 (19.8%)	82 (25.6%)	n.s.
Alergias	58 (24.5%)	66 (20.6%)	n.s.
Dermatitis atópica	37 (15.6%)	40 (12.5%)	n.s.
Rinitis	6 (2.5%)	6 (1.9%)	n.s.
<i>Características de exacerbación</i>			
Salbutamol en las 24 h previas	182 (76.8%)	241 (75.3%)	n.s.
PS a la llegada al SUP*	4.5 (1.2)	4.5 (1.3)	n.s.
Saturación de oxígeno	95.2 (8)	96 (2.4)	n.s.
Frecuencia respiratoria*	39 (12.4)	39.9 (10.5)	n.s.
Frecuencia cardíaca*	130 (24.6)	136 (62)	n.s.
<i>Tratamiento en SUP</i>			
Oxigenoterapia	84 (35.6%)	110 (34.4%)	n.s.
Salbutamol > 3 dosis	72 (30.4%)	89 (27.8%)	n.s.
Bromuro ipratropio	141 (59.5%)	177 (55.3%)	n.s.
Grupo de tratamiento (D/P)	112/115 (51.5/48.5%)	159/161 (49.7/50.3%)	-

\*Valores expresados como media (DE); D: dexametasona; n.s.: no significativo. P: prednisona/prednisolona; PS: Pulmonary Score; SUP: Servicio de Urgencias de Pediatría.

**Tabla X-** Características basales de los pacientes en función de la persistencia de síntomas de asma al séptimo día de evolución. (*Continuación*)

<b>Variables</b>	<b>Pacientes sin síntomas a los 7 días (n= 237)</b>	<b>Pacientes con síntomas a los 7 días (n= 320)</b>	<b>P</b>
<i>Síntomas/signos de asma</i>			
. Tos	196 (82.7%)	279 (87.2%)	n.s.
. Ruido de secreciones	73 (30.8%)	128 (40%)	< 0.05
. Dolor torácico	41 (17.3%)	41 (12.8%)	n.s.
. Sibilancias	119 (50.2%)	154 (9.1%)	n.s.
. Dificultad respiratoria	172 (72.6%)	243 (75.9%)	n.s.
. Respiración rápida	119 (50.2%)	161 (50.3%)	n.s.
<i>Asma persistente (PACT)</i>			
. Corriendo o con deporte	24 (10.1%)	47 (14.7%)	n.s.
. Durante el sueño nocturno	62 (26.2%)	128 (40%)	< 0.05
. Necesidad de broncodilatador	24 (10.1%)	44 (13.8%)	n.s.
. Sentado, tranquilo	6 (2.5%)	19 (5.9%)	< 0.05
. Con actividad leve	15 (6.3%)	27 (8.4%)	n.s.
. Al despertar	6 (2.5%)	30 (9.4%)	< 0.05
<i>Calidad de vida (ARQoL)</i>	81.1 (17.4)	77.8 (17.8)	< 0.05
<i>Ingreso en UO</i>	44 (18.5%)	66 (20.6%)	n.s.
<i>Ingreso en Planta</i>	3 (1.2%)	14 (4.5%)	< 0.05

*n.s.: no significativo; UO: Unidad de Observación; PACT: pediatric asthma control tool (expresado como porcentaje).*

*b) Factores de riesgo asociados a la persistencia de síntomas de asma 7 días después de la visita al SUP*

El análisis univariante mostró que la presencia de síntomas al séptimo día de seguimiento se asoció de forma significativa con la historia previa de asma persistente, especialmente con dos ítems del cuestionario PACT (síntomas durante el sueño y al despertar), así como con una peor puntuación en la escala de vida (inferior a 90 puntos sobre 100 máximos) en el momento de la visita al SUP. El único factor relacionado con la gravedad clínica que se asoció a la persistencia de síntomas a los 7 días fue el ingreso hospitalario en planta. (Ver Tabla X) Se analizaron otros factores como la historia previa de asma, el tratamiento de mantenimiento, la edad inferior a 2 o 5 años, PS a la llegada y al alta, ingreso en UO y tasa de re-consulta, sin que ninguno de ellos alcanzara el nivel de significación.

**Tabla X.** Análisis univariante.

<b>Variables</b>	<b>P</b>	<b>Odds Ratio (IC 95%)</b>
PACT a la llegada	p<0.05	1.6 (1.1-2.3)
. Síntomas durante sueño	p<0.05	1.8 (1.3-2.7)
. Síntomas al despertar	p<0.05	3.9 (1.6-9.7)
ARQoL a la llegada $\leq$ 90	p<0.05	1.8 (1.2-2.5)
Ingreso hospitalario	p<0.05	3.5 (1.1-12.5)

*ARQoL: asthma related quality-of-life; PACT: pediatric asthma control tool*

Estos tres factores fueron, asimismo, predictores independientes de riesgo de persistencia de síntomas a los 7 días en el análisis multivariante. (Ver tabla X). El área bajo la curva (AUC) de este modelo fue 0.622 (C.I. 95%: 0.57 - 0.67)

**Tabla X.** Análisis multivariante.

<b>Variables</b>	<b>P</b>	<b>Odds Ratio (IC 95%)</b>
<b>PACT</b>		
. Síntomas durante sueño	p<0.05	1.6 (1-2.3)
. Síntomas al despertar	p<0.05	3.6 (1.3-9.7)
ARQoL a la llegada $\leq$ 90	p<0.05	1.7 (1.2-2.4)
Ingreso hospitalario	p<0.05	3.5 (1-12.7)

*ARQoL: asthma related quality-of-life; PACT: pediatric asthma control tool*

*c) Correlación entre parámetros de morbilidad al séptimo día*

Al comparar la puntuación de la escala de calidad de vida, ARQoL, con la persistencia de síntomas obtenida con el cuestionario PACT se obtuvieron correlaciones significativas, tanto en el momento del reclutamiento como a los 7 días de seguimiento ( $r = -0.657$  y  $-0.665$  respectivamente;  $p < 0.001$ ). Asimismo, la persistencia de síntomas y la puntuación ARQoL al séptimo día se correlacionaron de manera significativa con el número de días de colegio perdidos ( $r = 0.309$  y  $-0.639$  respectivamente;  $p < 0.001$ ). En relación con el absentismo laboral, la calidad de vida y el ausentismo escolar mostraron una correlación significativa, sin embargo, no resultó así en el caso de la persistencia de síntomas ( $r = -0.195$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = 0.238$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = 0.050$ , n.s.; respectivamente). (Ver tabla X).

**Tabla X-** Correlación entre los parámetros de morbilidad al séptimo día.

<b>Variables</b>	<b>Índice correlación (r)</b>	<b>P</b>
ARQoL y PACT	-0.665	< 0.001
ARQoL y absentismo escolar	-0.639	< 0.001
ARQoL y absentismo laboral	-0.195	< 0.001
PACT y absentismo escolar	0.309	< 0.001
PACT y absentismo laboral	0.050	n.s.
Absentismo escolar y laboral	0.238	< 0.001

*ARQoL: Asthma related quality-of-life; n.s: no significativo; PACT: Pediatric asthma control tool.*

## **6. DISCUSIÓN**

En este ensayo clínico de 557 pacientes, con exacerbaciones asmáticas leves-moderadas y edades comprendidas entre 12 meses y 14 años, se objetivó que dos dosis de dexametasona no son inferiores al tratamiento convencional de 5 días con prednisona/prednisolona, medido a través de la persistencia de síntomas de asma al 7º día de seguimiento.

Asimismo, no se observaron diferencias en relación con parámetros clásicos de morbilidad, como estancia media, tasa de hospitalización ni re-consultas, ni en otras variables, centradas en el paciente y su familia, como calidad de vida, absentismo escolar y laboral, tolerancia oral y satisfacción parental.

Sin embargo, la adherencia al tratamiento objetivada, aunque alta en ambas ramas de aleatorización, fue significativamente superior en el grupo experimental que recibió dexametasona.

Para nuestro conocimiento, se trata del ensayo clínico con mayor tamaño muestral realizado en población pediátrica y el primero cuya variable principal está centrada en el paciente y su familia.

Los hallazgos del presente ensayo amplían los datos de estudios previos aportando mayor evidencia acerca del rol de dexametasona como alternativa viable a prednisona/prednisolona en el manejo de las exacerbaciones asmáticas.

## **6.1. ELECCIÓN DE LA VARIABLE PRINCIPAL**

Hasta la fecha, este ensayo clínico es el primero que utiliza los síntomas de asma persistente, medidos a través de un cuestionario validado en el ámbito de urgencias pediátricas (PACT), como variable principal para comparar la eficacia y seguridad de dexametasona frente a prednisona/prednisolona. Durante el diseño del ensayo se decidió elegir dicha variable principal, centrada en el paciente y su familia, en lugar de otras clásicamente empleadas en estudios previos, como la tasa de ingreso y re-consulta. Se consideró que la persistencia de síntomas constituía un mejor marcador subrogado de gravedad, y podría ser un indicador más útil para la valoración de la morbilidad de la exacerbación a corto plazo. [Stevens-Gorelick] De hecho, la tasa de ingreso y re-consulta podrían ser variables menos fiables y reproducibles para estimar dicha morbilidad, debido a la influencia que los criterios locales de ingreso hospitalario, actualizaciones de protocolos de manejo de las exacerbaciones y acceso a los sistemas de salud por parte de la población, pueden tener sobre estos indicadores. [Benito-Onís, Benito-Short-term]

Otras variables utilizadas en ensayos clínicos previos han sido distintas escalas clínicas, aplicadas en una visita programada al cuarto o quinto día de la consulta inicial en SUP. [Gries, Gordon, Klig, Altamimi, Cronin] Aunque dichas escalas pueden aportar una información más objetiva acerca de la evolución de las exacerbaciones, una única medida puntual, en un momento dado, puede no reflejar la globalidad de la evolución del episodio. Por otro lado, la elección de una escala entre las múltiples existentes es controvertida, dado que no todas han sido validadas frente a una medida de función pulmonar objetiva ni son aplicables a todos los rangos etarios, por lo que no existe un consenso al respecto, debido a las limitaciones inherentes a cada herramienta (ver apartado *introducción/escalas clínicas de valoración*) [Rehrer, TEP] En contraste, la persistencia de síntomas referida por los pacientes y sus familias, puede considerarse

como el resultado final del tratamiento de la reagudización asmática y por tanto un marcador subrogado del mismo, pero con menor dependencia de los diferentes criterios de evaluación clínica que se utilicen o de la edad de los pacientes. [Benito-Onís, Stevens-Gorelick, Kravitz]

Otro aspecto que se discutió al elegir la persistencia de síntomas de asma como variable principal, durante el diseño del estudio, fue en qué momento recoger dicha información del niño y su familia. El motivo de escoger el séptimo día tras la visita al SUP, se basó en el demostrado efecto protector de los corticoides orales, durante los primeros 7-10 días de tratamiento, que incluso podría prolongarse hasta 3 semanas, debido a sus efectos biológicos a nivel celular. [Rowe relapse]

Por todo ello, el estudio de la persistencia de síntomas a los 7 días trató de aportar mayor evidencia a los ensayos clínicos previos, centrados en escalas clínicas de valoración o parámetros clásicos de morbilidad, como tasa de ingreso y re-consulta.

## **6.2. DISCUSIÓN EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO PRINCIPAL**

. *Determinar si la administración de 2 dosis de dexametasona oral (tratamiento experimental) es al menos igual de efectiva y segura que la administración de 5 días de prednisolona/prednisona oral (tratamiento convencional) en la mejoría de los síntomas de asma a los 7 días tras la visita al SUP.*

### **a) Variable principal en la población de estudio**

En relación con la persistencia de síntomas, existe evidencia de que la tos, dificultad respiratoria y sibilancias se reducen significativamente tras el tratamiento con corticoides, sin embargo, debido a que no son variables frecuentemente medidas y a la falta de consenso a la hora de hacerlo, resulta difícil establecer comparaciones entre los distintos estudios publicados. [Rowe, cortico-relapse].

Algunos ensayos previos que compararon dexametasona y prednisona/prednisolona utilizaron datos de persistencia de síntomas referidos por los pacientes, como variables secundarias, a través de historias clínicas, diarios de síntomas u otras escalas, sin aplicar herramientas diseñadas específicamente para medir dicha variable en el ámbito de un SUP. [Scarfone, Klig, Gries, Qureshi, Altamimi, Gordon, Cronin, Rehrer, Kravitz]

En 1997, Klig et al [Klig] publicaron el primer ensayo clínico sobre el uso de una dosis única de dexametasona intramuscular (0.3 mg/kg) frente a 3 días de tratamiento con prednisona (2 mg/kg). Su población de estudio fueron niños de 3 a 16 años atendidos en un SUP de Oakland, EEUU. Reclutaron 42 pacientes y estimaron, como variable principal, la mejoría a través de la medición de una escala de valoración clínica (*Pulmonary Index*) al quinto día de evolución, sin encontrar diferencias entre las dos opciones de corticoide. Durante el seguimiento, los padres de ambos grupos refirieron mejoría de los síntomas (respiratorios y nivel de actividad), sin embargo, los autores no

aportaron una descripción cuantificación de dicha resolución clínica. Los padres fueron encuestados en una visita programada en el SUP por motivo del ensayo o mediante una encuesta telefónica en aquéllos que no fue posible la cita presencial. [Klig]

Gries et al, condujeron un ensayo clínico durante 1996-1997, publicado en el año 2000, comparando una dosis intramuscular de dexametasona (1.7 mg/kg) frente a un ciclo de 5 días de prednisona (2 mg/kg/día). Incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 6 meses y 7 años, con crisis leves-moderadas, dados de alta desde un SUP en Hawai, EEUU. El tamaño muestral fue de 32 pacientes. Concluyeron que el tratamiento con dexametasona era tan efectivo como el convencional, utilizando como variable principal los cambios en una escala clínica (*Clinical Asthma Score*) al quinto día de evolución. Dicha escala combinaba los hallazgos físicos, durante una visita de seguimiento, y los síntomas de tos y sibilancias referidos por los padres, a través de un diario. Sin embargo, no era una herramienta validada y los autores no especificaron la frecuencia y persistencia de cada síntoma. Entre las variables secundarias, midieron el uso de salbutamol al quinto día, objetivando que un 73% de los pacientes tratados con dexametasona y un 65% de aquéllos que recibieron prednisona refirieron un empleo de salbutamol menor de 2 veces al día. En el presente ensayo clínico el uso de broncodilatador fue superior (86.1% y 91.3%, n.s., respectivamente) sin embargo las diferencias en el diseño del estudio (vía de administración de dexametasona, tamaño muestral y herramienta utilizada para la medición), así como las características del seguimiento hacen difícilmente valorable la comparación.

Un año después, en 2001, se publicó el ensayo clínico de Qureshi et al [Qureshi], cuyos resultados sugerían la equivalencia entre dos dosis de dexametasona oral (0.6 mg/kg) y un ciclo de cinco días de prednisona/prednisolona (1 mg/kg/día), sin diferencias en la tasa de re-consulta al décimo día de seguimiento. Incluyeron pacientes de 2 a 18 años de edad,

atendidos en un SUP de Virginia, EEUU, y manejados posteriormente de forma ambulatoria, con un tamaño muestral de 539 pacientes. Analizaron, asimismo, como una de las variables secundarias, la persistencia de síntomas a través de una anamnesis a los 10 días. Se preguntó a las familias acerca de la presencia de tos, sibilancias, dolor torácico, despertares durante la noche y dificultad para mantener la actividad diaria, sin cuantificar la evolución durante el seguimiento. Al igual que en el presente ensayo clínico, no encontraron diferencias en la persistencia de síntomas entre las dos pautas de tratamiento, siendo la tos el signo más frecuentemente referido por los padres. Sin embargo, la frecuencia de síntomas descrita por Qureshi et al fue inferior a la hallada en este ensayo, probablemente debido a diferencias metodológicas y a la herramienta utilizada en el presente estudio (PACT), más sensible que la anamnesis a la hora de identificar persistencia de síntomas.

Por su parte, Altamimi et al [Altamimi] llevaron a cabo un ensayo clínico entre 2001-2003, publicado en 2006, comparando una dosis única de dexametasona oral (0.6 mg/kg) con 5 días de prednisolona (1 mg/kg). Reclutaron pacientes de 2 a 16 años, en un SUP de Canadá. Aunque el estudio no alcanzó el tamaño muestral necesario para la significación estadística (67 pacientes en cada grupo), sus hallazgos sugerían equivalencia terapéutica entre ambas pautas de corticoides, con resultados similares en relación con el número de días para recuperar el estado basal, medido a través de la escala *Patient Self-Assessment Score*. Asimismo, refirieron que un 28.5% de pacientes en el grupo de dexametasona y un 24% en el tratado con prednisolona presentaba síntomas persistentes al quinto día de seguimiento, por lo que prolongaron el seguimiento hasta el décimo día con resolución en más del 95% de los casos, sin diferencias entre los dos grupos. Sin embargo, en la discusión, destacaron que el aspecto de la persistencia de síntomas precisaba más investigación.

Otro ensayo clínico posterior, publicado en 2007 por Gordon et al, comparó una dosis única intramuscular de dexametasona (0.6 mg/kg) con un ciclo de 5 días de prednisolona (2 mg/kg), en niños de 18 meses a 7 años de edad, atendidos en un SUP de Nueva York, EEUU. [Gordon] Como variable principal del estudio midieron los cambios en una escala clínica de valoración, adaptada del *Pulmonary Score* [Smith], al cuarto día de evolución, en los pacientes dados de alta desde el SUP. No encontraron diferencias entre ambas pautas de corticoide ni tampoco en la proporción de padres, de ambos grupos, que refirieron que la respiración de su hijo/a recuperaba la normalidad en una valoración al cuarto día de seguimiento (60.6% en el grupo de dexametasona y 57.4% en el de prednisolona). Durante el seguimiento posterior, en el día 14, un número significativamente superior de progenitores, en el grupo de dexametasona, percibió un retorno al estado respiratorio basal de sus hijos/as frente a aquéllos aleatorizados al grupo convencional (93.8% frente a 81.4%).

Varios años después, en 2015, se publicó el primer estudio europeo, por Cronin et al [Cronin], llevado a cabo en Dublín, Irlanda. Incluyeron pacientes de 2 a 16 años, manejados tanto ambulatoriamente como ingresados, y compararon una dosis de dexametasona oral (0.3 mg/kg) con un ciclo de 3 días de prednisolona (1 mg/kg/día). La variable principal fue la medida de la escala clínica *Pediatric Respiratory Assessment Measure* (PRAM) al cuarto día, concluyendo que el tratamiento experimental no era inferior al convencional. Asimismo, entre las variables secundarias, evaluaron el número de días de actividad limitada, referido por las familias a través de un diario entregado al alta, sin diferencias entre los dos brazos de aleatorización (en torno a 4 días en ambos grupos).

Un resumen de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha puede consultarse en la tabla X, apartado *Justificación*.

En la literatura reciente de población adulta, dos ensayos clínicos previos (2001 y 2016) con una [Rehrer] y dos dosis de dexametasona [Kravitz] frente a 5 días de prednisona, no mostraron diferencias entre los dos grupos de estudio respecto a la tasa de re-consulta y hospitalización. Asimismo, estudiaron el tiempo necesario para recuperar el nivel normal de actividad, hallando que, con el régimen de dos dosis de dexametasona, un número significativamente mayor de pacientes retomaba sus actividades normales durante los tres primeros días, comparado con el tratamiento convencional. [Kravitz] En el estudio realizado por Rehrer et al [Rehrer], con la pauta de una dosis única de dexametasona no se observaron diferencias respecto a prednisona en la persistencia de síntomas referidos por los pacientes: sibilancias, dificultad para respirar, tos e interferencia en las actividades diarias.

Los resultados de todos estos estudios son consistentes con los hallazgos del presente ensayo clínico, a pesar de las diferencias metodológicas existentes. Sin embargo, el empleo de una herramienta validada en el escenario de urgencias, como es la escala PACT, para la medición de la persistencia de síntomas, aporta mayor fortaleza a los resultados expuestos en relación con la no inferioridad del tratamiento experimental con dexametasona, comparado con la pauta convencional.

#### ***b) Variable principal en diferentes subgrupos de interés clínico***

Un aspecto que puede resultar controvertido es la inclusión como pacientes asmáticos a niños con un primer episodio de sibilancias y antecedentes de atopia o aquéllos entre 12 y 24 meses con episodios previos de sibilancias y respuesta a  $\beta$ -2 agonistas. Aunque el diagnóstico de asma es controvertido en estos casos y la respuesta a los corticoides podría ser incierta [Beigelman, Bacharier, Tal, Panickar, Oommen], ante la dificultad de identificar diferentes patrones de enfermedad, habitualmente estos

pacientes son manejados en los SUP con los protocolos estándar de asma. [GINA, GEMA, NAEPP, Tal, Csonka] Aunque dentro de este grupo de pacientes, muchos de ellos pueden presentar, evolutivamente, un fenotipo episódico, con muy pocos síntomas inter-crisis, muestran una morbilidad y frecuentación en los SUP desproporcionadamente superior respecto a/al de los niños de mayor edad. [Beigelman] Por este motivo, se trata de un grupo etario que ha sido objeto de múltiples iniciativas investigadoras, describiéndose mayor beneficio de la corticoterapia en el escenario de urgencias frente al ambulatorio [Tal, Csonka]; aunque otras evidencias aportan mayor controversia en este aspecto. [Beigelman, Bacharier, Tal, Panickar, Oommen, Bush, Grigg] Estudios con un abordaje fisiopatológico sugieren que estos pacientes presentan una respuesta diferente a los corticoides, comparado con niños de mayor edad, debido a un patrón inflamatorio de predominio neutrofílico, inducido por infecciones virales, en lugar de eosinofílico, asociado a un fenotipo de asma claramente respondedor a corticoides. [Message, Gern, Kobayashi, Norzila]

Durante el diseño del presente ensayo clínico se debatió la inclusión de esta población. Si bien dicha inclusión podría, potencialmente, sesgar los resultados hacia la equivalencia terapéutica, el equipo investigador decidió incluirla por un doble motivo. Por un lado, no modificar el manejo clínico habitual en el SUP, acorde con las guías de práctica clínica nacional e internacionales, siendo así los resultados más generalizables. Por otro, para aportar mayor evidencia sobre el tratamiento con corticoides en este grupo de pacientes, tan controvertido en la literatura actual y poco estudiado en los ensayos clínicos previos que compararon dexametasona con prednisona/prednisolona. De hecho, únicamente dos de ellos [Gries y Gordon] incluyeron en su población de estudio pacientes menores de 2 años: Gries et al reclutaron lactantes a partir de 6 meses y Gordon et al a partir de 18 meses. Con relación a esta población, en el presente ensayo no se encontraron diferencias

en la persistencia de síntomas entre los dos brazos de tratamiento. Este hallazgo tiene especial relevancia, al no haber sido específicamente analizado en los dos estudios previos que incluyeron niños de este rango de edad. [Gordon, Gries]

Otro subgrupo de interés clínico fue el compuesto por aquellos pacientes a los que, durante el seguimiento habitual en AP, en los 7 días posteriores a la visita al SUP, se les prolongó el tratamiento con corticoides más allá de las dosis pautadas en el protocolo.

Klig et al, refirieron en su ensayo que el 22% de los pacientes recibió dosis posteriores de corticoides, sin diferencias entre las dos ramas de aleatorización, al quinto día de seguimiento. Destacaron que se precisaba mayor investigación en este subgrupo para una mejor caracterización clínica.

Por su parte, Gordon et al, reportaron un menor porcentaje de pacientes a los que se prolongó el tratamiento corticoideo, siendo al cuarto día de seguimiento en torno al 1.5% y al decimocuarto alrededor de 3%, en ambos grupos. En la misma línea, Gries et al, encontraron una tasa de continuación de corticoterapia en torno al 6% durante las 4 semanas siguientes, de nuevo, sin diferencias entre los dos brazos de aleatorización (7% en los que recibieron dexametasona y 6% en los manejados con prednisona).

Años después, Cronin et al, en su estudio, describieron que un mayor número de pacientes aleatorizados al grupo de dexametasona, de manera significativa, recibió dosis adicionales de corticoides durante las dos semanas posteriores a la visita al SUP (13.1% frente a 4.2%). Asimismo, entre los pacientes ingresados, la prolongación de la corticoterapia fue superior en los tratados con dexametasona, no obstante, sin diferencias significativas. Los autores argumentaron que, si bien este hecho pudiera estar en relación con una mayor necesidad de corticoterapia comparado con el grupo convencional, es muy probable que reflejara la preferencia y mayor confianza de los profesionales sanitarios hacia el tratamiento tradicional, teniendo en cuenta que no hubo diferencias en las

características basales ni evolución entre ambos grupos, en términos de re-consulta y gravedad de la escala PRAM durante el seguimiento. [Cronin]

En el presente ensayo, fue destacable que los pacientes que recibieron corticoterapia prolongada (más allá de la pauta habitual) presentaron una persistencia de síntomas mayor que el resto de pacientes incluidos, sin encontrarse diferencias entre las dos ramas de tratamiento. Esta peor evolución, referida por las familias y cuantificada con una herramienta validada, probablemente propició la prolongación del tratamiento por parte de los pediatras responsables. Al analizar las características basales de dichos pacientes, aquéllos tratados con dexametasona eran significativamente mayores respecto al grupo que recibió prednisona/prednisolona (6.5 vs 3.9 años, respectivamente,  $p < 0.05$ ), sin diferencias en el resto de las variables estudiadas.

Por último, otro subgrupo que ha sido poco estudiado hasta la fecha es el constituido por los niños ingresados. En los ensayos clínicos previos la población de estudio fueron pacientes dados de alta desde los SUP. Únicamente Cronin et al [Cronin], incluyeron niños hospitalizados, sin hallar diferencias entre las dos opciones de tratamiento en dicho subgrupo. Por este motivo, los autores de los dos meta-análisis publicados destacaron el interés de investigar el papel de dexametasona en los pacientes hospitalizados [Meyer], así como aquéllos atendidos en AP. [Keeny]

Parikh et al [Parikh] llevaron a cabo un estudio multicéntrico, retrospectivo, con pacientes asmáticos ingresados entre 2007-2012, con edades comprendidas entre 4 y 17 años. Compararon dos cohortes, una tratada con dexametasona y otra con prednisona/prednisolona. Excluyeron a aquéllos que precisaron cuidados intensivos o patología de base crónica compleja. Reportaron una estancia media hospitalaria significativamente inferior en la cohorte que recibió dexametasona, sin diferencias en la tasa de re-ingreso ni traslado a UCI. Asimismo, los costes directos fueron

significativamente menores en la cohorte de dexametasona. Concluyeron que dexametasona podía ser considerada una alternativa en los pacientes ingresados en plantas de hospitalización, que no precisaran cuidados intensivos.

En el presente ensayo clínico no se observaron diferencias en la persistencia de síntomas entre ambas pautas de corticoide, tanto en los niños hospitalizados en la UO del SUP como en aquéllos que finalmente ingresaron en planta, si bien el tamaño muestral fue pequeño y no constituían el objetivo principal del estudio.

### *c) Seguridad y eventos adversos*

El tratamiento con corticoides está asociado a una serie de efectos adversos, especialmente cuando son utilizados en altas dosis durante periodos prolongados. Se ha descrito supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con terapias de más de dos semanas. Otros efectos con tratamientos prolongados son osteoporosis, hipertensión (HTA), hiperglucemia, miopatía y dermopatía, cambios de humor (disforia), alteración del crecimiento, riesgo infeccioso... [Niewoehner, McEvoy, Jick] La mayoría de estos eventos son muy poco probables con los regímenes habituales de corticoterapia empleados en el manejo de las exacerbaciones asmáticas. [Fiel] De hecho, se ha demostrado que ciclos cortos repetidos de corticoides orales no tienen efecto en el metabolismo óseo ni en la función adrenal. [Ducharme] Los eventos más frecuentemente descritos, asociados a dichos ciclos cortos, son la hiperglucemia y los cambios en el humor y comportamiento del niño. [McEvoy, Jantz, Keenan] La intolerancia a la glucosa se debe al aumento de su producción hepática y a la disminución de su uso periférico [Olefsky] aunque generalmente es transitoria y se resuelve al suspender el tratamiento. En relación con los cambios psicológicos se reducen también al disminuir la dosis o

finalizar el ciclo. [Niewoehner] Los efectos psiquiátricos adversos son mucho menos prevalentes con dichas dosis bajas. [Jick]

Algunos ensayos clínicos previos estudiaron los efectos secundarios más frecuentes. Gries et al, en su estudio, no refieren ningún caso de HTA, ganancia de peso significativa o atrofia muscular en el sitio de la punción de dexametasona (tal y como se ha descrito previamente, en este ensayo la vía de administración del tratamiento experimental fue la intramuscular). Analizaron, asimismo, como una de sus variables secundarias, los cambios de personalidad referidos por los padres, a través de una escala de 4 ítems: irritabilidad, labilidad emocional, hiperactividad y agresividad, con una puntuación de intensidad asociada. Refirieron que dichas alteraciones del comportamiento fueron comunes en ambos grupos, durante los primeros 5 días, pero estimadas como leves, sin diferencias significativas entre ambos grupos (71% en el tratado con dexametasona y 87% en el que recibió prednisona). Ningún progenitor refirió que su hijo tuviera una alteración importante del comportamiento durante el periodo de estudio. Para la valoración de la función adrenal recogieron en una muestra de la primera orina de la mañana del día decimocuarto de evolución, en la que se analizó el índice cortisol/creatinina, sin hallar diferencias entre los dos grupos de tratamiento ni valores de supresión adrenal clínicamente relevantes. [Gries]

Por su parte, Gordon et al aportaron datos relacionado con los efectos asociados a la punción intramuscular de dexametasona al cuarto día de seguimiento. El edema fue el más frecuente (6%), seguido por el dolor (2%) y eritema en la zona de punción (2%). [Gordon] Sin embargo, Klig et al, no reportaron ningún efecto adverso asociado a la corticoterapia empleada en su estudio, tanto vía intramuscular como oral. [Klig]

En relación con la administración por vía oral, Altamimi et al [Altamimi] reportaron una buena tolerancia de ambos corticoides administrados por dicha vía. El efecto secundario más frecuente fue el dolor abdominal, sin diferencias entre ambos brazos de tratamiento (3.5% en el grupo de dexametasona y 5.5% en el de prednisolona). No registraron ningún caso de dolor de cabeza ni palpitaciones y únicamente refirieron un caso de aumento de ritmo de diuresis, correspondiente al grupo de prednisolona. Por su parte, Qureshi et al, [Qureshi] objetivaron que un 1.5% de los padres aleatorizados al grupo de dexametasona oral refirieron que su hijo se encontraba más irritable.

En la literatura de población adulta, el efecto más frecuentemente referido fue la alteración del sueño, seguido por el dolor abdominal y cambios de humor sin diferencias entre ambos grupos, salvo la abdominalgia, que fue más frecuente en el grupo de prednisona. [Rehrer]

Respecto a la seguridad del tratamiento experimental con dexametasona, durante la realización del presente ensayo clínico, no se produjo ningún evento adverso atribuible a la medicación del estudio. Si bien, no se recogieron datos acerca de posibles cambios de comportamiento de los pacientes, ni alteraciones de parámetros fisiológicos como glucemia o tensión arterial, dadas las características del seguimiento.

(La discusión acerca de la incidencia de vómitos se plantea en el apartado 6.3.c)

### **6.3. DISCUSIÓN EN RELACIÓN CON LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS**

*. Determinar si el tratamiento experimental es al menos igual de efectivo y seguro que la pauta convencional en la mejoría de la calidad de vida a los 7 días y en la prevención de ingresos hospitalarios, re-consultas (en SUP y AP) y absentismo (escolar y laboral) durante los 15 días de seguimiento. Asimismo, determinar si el tratamiento experimental no es inferior al convencional en adherencia, tolerancia y satisfacción parental a los 7 días.*

#### **a) Calidad de vida a los 7 días**

Con el desarrollo del modelo bio-psico-social recomendado por la OMS para el abordaje de las enfermedades, se han dejado atrás actitudes paternalistas, tomando especial importancia el punto de vista de los pacientes y sus familias. Por ello, el estudio de la calidad de vida, asociado a las variables clásicas de morbilidad, aporta una visión más completa del espectro de una patología y su repercusión en la sociedad. [McDowell, Eiser, Gorelick-Brousseau]

En los últimos años, con el aumento de la incidencia y la carga del asma pediátrico, se han desarrollado múltiples instrumentos para medir la calidad de vida (ver Introducción). [Bukstein, Gorelick-Brousseau] A la hora de elegir la herramienta más adecuada para ser aplicada en los SUP, no sólo debe considerarse la validez, fiabilidad y sensibilidad sino también la brevedad y factibilidad. [Gorelick-Brousseau, Deyo] La escala propuesta por Bukstein et al, ARQoL (ver Introducción), cumple dichos requisitos y por ello fue la elegida para medir esta variable en el presente ensayo clínico.

Los estudios recientes sobre calidad de vida durante las semanas posteriores a las exacerbaciones, atendidas en los SUP, han confirmado que la morbilidad asociada a las mismas es mayor de lo que se presumía. [Gorelick-Brousseau, Gorelick-Scribano]

Asimismo, se ha objetivado que los pacientes con persistencia de síntomas presentan puntuaciones de calidad de vida significativamente menores, respecto a aquéllos asintomáticos (ver apartado 6.5. b). [Benito-Mojica]

Hasta la fecha, el presente ensayo clínico es el primero que ha estudiado la calidad de vida, mediante una herramienta validada (ARQoL) en el ámbito de urgencias pediátricas, como variable secundaria para comparar la eficacia y seguridad de dexametasona frente a prednisona/prednisolona.

Ensayos clínicos previos [Cronin, Qureshi], que estudiaron el papel de dexametasona, utilizaron otras variables que pueden considerarse estimadores subrogados de calidad de vida como el absentismo escolar y laboral (ver siguiente apartado y apartado 6.5. b), sin embargo, no aportaron una medición directa y validada de dicha variable, centrada en el paciente y su familia.

En el presente ensayo clínico ambos grupos de tratamiento obtuvieron puntuaciones similares de calidad de vida al séptimo día de seguimiento. Al analizar esta variable en los distintos subgrupos de interés clínico, no hubo diferencias entre los dos brazos de aleatorización ni respecto a la población global, excepto en los pacientes que recibieron dosis adicionales de corticoides a las indicadas en el ensayo clínico. En este caso, tampoco hubo diferencias entre los dos brazos del ensayo, pero sí mostraron una calidad de vida inferior a la población general de estudio. Al igual que en el caso de la variable principal, persistencia de síntomas, la percepción de una peor evolución pudo propiciar la continuación de la corticoterapia por parte del pediatra responsable.

***b) Ingresos hospitalarios, re-consultas (en SUP y AP) y absentismo (escolar y laboral) durante los 15 días de seguimiento.***

*. Ingresos hospitalarios y re-consultas*

Existe amplia evidencia del consumo de recursos hospitalarios y de AP que suponen las reagudizaciones asmáticas. En un estudio de una cohorte de niños y adolescentes seguidos durante 20 años se observó que los casos de asma moderado y severo presentaba una media de 7.4 consultas anuales en AP, 3.4 veces más que la población sana de su edad. En los casos leves el número medio de visitas descendía a 3.7 visitas anuales, siendo aun así el doble que la población sana de su edad. [Nunes] A estos hechos se añade que aproximadamente un 20% de los pacientes asmáticos sufre exacerbaciones de su enfermedad que requieren atención urgente e incluso hospitalización, [Altzibar, Dougherty] con una tasa de re-consulta estimada en las siguientes dos semanas de 12-16%. [Rowe 1998; Chapman1991].

Dada la importancia de estos indicadores, los ensayos clínicos previos han mostrado especial atención a dichos parámetros clásicos de morbilidad. De hecho, el porcentaje de re-consulta, junto a la incidencia de vómitos, han sido las únicas variables recogidas en todos los estudios publicados hasta la fecha. Los resultados reportados por los mismos, varían en función del ensayo (11-20% de hospitalización, 6-18% de re- consulta), en probable relación con las características de cada centro y sistema sanitario, así como con el diseño y el tiempo de seguimiento. No obstante, los autores no encontraron diferencias significativas entre las dos opciones de corticoterapia en ningún caso. [Gries, Qureshi, Altamimi, Gordon, Greenberg, Cronin]

Qureshi et al [Qureshi] no observaron diferencias en su tasa de hospitalización (11% en el grupo de dexametasona frente a 12% en el del prednisolona), de re-consulta (7.4% y

6.9%, respectivamente), re-consulta con ingreso (20% y 17% respectivamente), ni tampoco en el tiempo de estancia en SUP (140 y 125 minutos, respectivamente), lo que sugiere un inicio de acción de ambos corticoides similar.

Por su parte, Altamimi et al [Altamimi] reportaron una tasa de ingreso desde SUP de 9% en el grupo de dexametasona frente a 13.4% en el de prednisolona, con un tiempo de estancia en SUP ligeramente superior en el grupo de prednisolona (4.3 horas, frente a 3.5 horas, n.s.). Durante el seguimiento, el porcentaje de re-consulta y re-consulta con ingreso fue similar para prednisolona (6.6% y 4.9% respectivamente) pero inferior para dexametasona (1.8% y 1.7% respectivamente), sin diferencias significativas.

En cambio, Greenberg et al [Greenberg], en su ensayo clínico publicado en 2008, comparando dos dosis de dexametasona oral (0.6 mg/kg) con un ciclo de 5 días de prednisona (1 mg/kg/día), con un tamaño muestral de 89 pacientes, hallaron una tasa de re-consulta en el grupo de dexametasona superior (16%) pero, de nuevo, sin diferencias significativas con respecto al grupo convencional (8% en prednisona).

En la misma línea, Gordon et al, no hallaron diferencias significativas en la tasa de ingreso (19.8% dexametasona frente a 20.4% prednisona), re-consulta durante los primeros 4 días (11.6% y 15.1% respectivamente) y re- consulta con ingreso (2.9% y 4.1%, respectivamente). Estos resultados fueron similares a los descritos por Gries et al, quienes reportaron una tasa de re- consulta durante las siguientes 4 semanas que se situó en torno al 7% para el grupo de dexametasona y 18% para el de prednisona.

Los resultados del ensayo clínico más reciente, firmado por Cronin et al en 2015, fueron consistentes con los datos previamente publicados. No reportaron diferencias respecto a la tasa de hospitalización (14.6% en el grupo de dexametasona, 13.1% en el de prednisolona), porcentaje de re-consulta durante los siguientes 14 días (13.9% frente

14.2%, respectivamente) y re-consulta con ingreso (2.5% frente a 0.8%, respectivamente).

En el presente ensayo clínico tampoco se encontraron diferencias respecto a las variables citadas, entre las dos opciones de tratamiento corticoideo. Respecto a la tasa de ingreso y estancia mediana en SUP, ambos parámetros fueron similares a lo descrito en estudios previos. [Altamimi, Gordon, Cronin, Qureshi] Sin embargo, la tasa de re-consulta y re-consulta con ingreso fue menor a la reportada hasta la fecha [Qureshi, Altamimi, Cronin]. Probablemente este hecho guarde relación con el seguimiento estrecho que se realiza desde AP y a las características de nuestro sistema de salud, universal, gratuito y con fácil accesibilidad. De hecho, dicho control evolutivo en AP no había sido estudiado específicamente en ensayo clínicos previos.

En los meta-análisis conducidos por Keeney et al, [Keeney] y Meyer et al, [Meyer] no se reportaron diferencias, entre los dos corticoides, en el porcentaje de re-consultas durante el seguimiento a los 5, 10-14 y 30 días, independientemente de la vía de administración. No obstante, el dato evolutivo al mes de la visita al SUP fue solamente recogido en el estudio de Gries et al. En la misma línea, los autores no hallaron diferencias respecto a la tasa de hospitalización. [Keeney, Meyer]

#### *. Absentismo escolar y laboral*

La OMS considera al asma la primera causa de absentismo escolar por enfermedad crónica. Estima que los niños asmáticos presentan un absentismo escolar tres veces mayor que aquéllos libres de enfermedad. [OMS, Blasco, Fowler] Estudios previos han estimado que la pérdida de días de colegio, asociada a una exacerbación, es de 3 a 5 días, con un absentismo laboral añadido de similar duración, de al menos uno de los progenitores. [Nunes, Braman, Meurer, Huang]

Varios ensayos clínicos previos han estudiado estas variables, dada la importante repercusión en la vida de los pacientes y sus familias. Qureshi et al [Qureshi] no hallaron diferencias significativas en el absentismo escolar de su población. Reportaron que un 13.2% de los pacientes tratados con dexametasona perdieron dos días o más de colegio, frente a un 19.5% de aquéllos manejados con prednisona/prednisolona (p 0.05). Respecto al absentismo laboral tampoco hubo diferencias entre los dos brazos de aleatorización (16.2% en el grupo de dexametasona y 22.6% en el de prednisona/prednisolona).

Por su parte, Cronin et al [Cronin] reportaron una pérdida media de días escolares de 2.5 en el grupo tratado con dexametasona y 2.1 en el que recibió prednisolona. El número medio de días laborales perdidos fue de 0.9 y 0.6 respectivamente. Los autores no encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes que perdieron más de un día de colegio (76.3% en el grupo experimental frente al 73.7% en el convencional), ni tampoco en el número de progenitores que se ausentó más de un día del puesto laboral (40.4% frente a 37.8%, respectivamente).

En el presente ensayo clínico no se han observado diferencias en las tasas de absentismo escolar ni laboral entre las dos opciones de tratamiento corticoideo, tal y como reflejan la evidencia previa. La duración media de ambos ausentismos es similar a la referida por Cronin et al, a pesar de tratarse de poblaciones diferentes.

### ***c) Adherencia, tolerancia y satisfacción parental a los 7 días.***

#### *. Adherencia*

La adherencia al tratamiento corticoideo oral es fundamental para conseguir el control de la exacerbación y disminuir el riesgo de recaída precoz. Tal y como se comentó en el apartado de Justificación, varias son las razones esgrimidas que favorecen el

incumplimiento terapéutico, entre ellas: pautas de varios días [Gries], aspectos económicos como el coste de la medicación o falta de cobertura sanitaria en países sin sanidad universal [Matsui, Saunders, Thomas], así como la palatabilidad del fármaco [Butler]. Un estudio sobre adherencia reportó que solo un 45% de los pacientes completaban el tratamiento con prednisona/prednisolona tras una visita al SUP y un 56% tras una estancia hospitalaria. [Cooper]

Los ensayos clínicos previos con dosis únicas intramusculares [Gries, Gordon, Klig] garantizaban la administración del tratamiento, pero con el inconveniente del dolor y ansiedad asociado al pinchazo, así como los posibles efectos secundarios derivados del mismo.

La adherencia observada en el presente ensayo clínico fue llamativamente alta en ambas ramas de tratamiento (99.3% en el grupo de dexametasona frente al 96% en el de prednisona/prednisolona,  $p < 0.05$ ). Si bien dicho cumplimiento terapéutico fue significativamente superior en el grupo de dexametasona, dado el elevado porcentaje en ambos brazos terapéuticos, se le confiere escasa trascendencia clínica. Este hecho pudiera sugerir que las diferencias en el sabor no condicionarían, de manera significativa, la adhesión y cumplimentación de la prescripción como se ha reportado previamente, [Butler, Hames] sin embargo, también podría estar influenciado por el sesgo de observación, debido a la participación en un ensayo clínico.

En esta línea, Qureshi et al [Qureshi] describe, asimismo, una adherencia significativamente mayor en el grupo experimental (99.6% frente a 96% en el grupo convencional). Refieren que, a pesar del seguimiento, un 4% de padres en el grupo de prednisona/prednisolona admitió no haber cumplimentado el tratamiento, mismo porcentaje que en el presente ensayo. En su estudio la adherencia en el grupo experimental

fue facilitada al entregar la segunda dosis de dexametasona a los padres, en cambio las dosis restantes de prednisona/prednisolona fueron recetadas. Sin embargo, en el estudio que se presenta ambos tratamientos fueron entregados al alta a las familias por lo que los resultados descritos no pueden ser atribuidos a una dificultad en el acceso a la medicación.

Altamimi et al [Altamimi] reportaron asimismo una alta adherencia al tratamiento en ambos grupos (más del 90% en ambos grupos completaron al menos el 80% del régimen pautado).

En relación con los ensayos clínicos que compararon dexametasona intramuscular con prednisolona oral, únicamente Gordon et al aportaron datos de adherencia al tratamiento convencional, con un 94% de progenitores que refirieron haber cumplido al menos 3 días de los 5 pautados.

#### *. Tolerancia*

Otro aspecto asociado con el cumplimiento terapéutico y considerado como una potencial ventaja de la dexametasona sobre prednisolona es su palatabilidad y menor riesgo de vómitos. [Hames, Mitchell, Kim] El riesgo de emesis aumenta con volúmenes altos de medicación o con sabores amargos, como en el caso de prednisolona. [Qureshi] La tasa estimada de vómitos, asociada al tratamiento convencional (prednisolona) se ha calculado en torno a un 3-15% [Qureshi, Scarfone-Loiselle, Scarfone-Fuchs, Beckasimer-Arora] y algunos niños presentan vómitos repetidos. [Gordon]

Qureshi et al [Qureshi] reportaron una tasa de vómitos en el SUP significativamente superior en el grupo de prednisolona (3%) comparado con dexametasona (0.3%,  $p < 0.05$ ), sin embargo no objetivaron diferencias en el porcentaje de emesis en domicilio (4% frente a 2%, respectivamente). El mayor porcentaje de vómitos en el grupo de prednisolona, pudo estar relacionado con el 5% de alcohol de la formulación oral en jarabe, mientras

que la dexametasona fue administrada en comprimidos triturados y mezclados con dieta blanda o sirope de chocolate, lo cual mejoró su tolerancia y palatabilidad. [Hendeles]

Cronin et al, por su parte, no registraron ningún caso de vómitos tras la administración de la dosis única de dexametasona de su protocolo de ensayo, sin embargo, en el grupo del tratamiento convencional, un 5.7% de los pacientes no toleró al menos 1 de las 3 dosis prescritas. [Cronin]

En el ensayo clínico que se presenta, los resultados fueron muy similares a los descritos por Qureshi et al y Cronin et al, con una tasa de vómitos inferior, pero no de manera significativa, en el grupo de dexametasona; a pesar de que la presentación de dexametasona precisaba un mayor volumen debido a su concentración.

Por su parte, Greenberg et al [Greenberg] tampoco hallaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento, si bien su tasa de emesis fue superior (18% prednisolona, 10% dexametasona, n.s.).

En relación con los ensayos que administraron dexametasona por vía intramuscular reportaron una tasa de emesis en el grupo convencional de 15% [Klig] y 13%. [Gordon].

Por su parte, Gries et al [Gries] presentaron en su trabajo una escala de tolerancia para la prednisona, que cuantificaba la dificultad por parte de los padres para administrarla. Objetivaron que aproximadamente el 17% de los pacientes rechazaron más del 75% del tratamiento, mientras que un 28% rehusó a tomar entre el 30-50% de las dosis pautadas, a pesar de los esfuerzos parentales.

En el meta-análisis conducido por Keeney et al, [Keeney] concluyeron que los pacientes tratados con dexametasona presentaron un riesgo menor de padecer vómitos, tanto en el SUP como en domicilio.

*. Satisfacción parental*

Con el desarrollo de la pediatría centrada en la familia, la opinión y satisfacción de los padres hacia los tratamientos adquiere especial importancia. [Isa]

En una encuesta realizada en un SUP de EEUU, entre 2011 y 2012, la mayoría de los padres de pacientes con exacerbaciones asmáticas (88%), mostraron su preferencia por la opción de tratamiento corticoideo de 1 ó 2 días frente a los ciclos de 5 días. Los autores concluyen que dexametasona constituye una alternativa atractiva que debe ser considerada en el manejo de estos pacientes en los SUP. [Williams]

En esta línea, Qureshi et al [Qureshi] en su ensayo clínico refieren que el 89% de los padres aleatorizados al grupo de dexametasona consideraron que dicho tratamiento experimental era comparable al convencional en eficacia y más cómodo en su posología. Un porcentaje mayor de satisfacción (94%) fue observado por Altamimi et al, en ambos grupos de tratamiento. Por su parte, Gries et al, reportaron que la preferencia de los padres por la dexametasona (70% en ambos grupos), a pesar de ser administrada en su caso por vía intramuscular. [Gries, Isa]

En la encuesta de satisfacción que se realizó a los padres durante el seguimiento del ensayo clínico que se presenta, un alto porcentaje de progenitores (superior al 90%), en ambos grupos, mostró su preferencia por la opción de tratamiento corticoideo de dos días con dexametasona.

#### **6.4. ANÁLISIS DE COSTES DE AMBAS PAUTAS DE TRATAMIENTO CORTICOIDEO**

El coste económico de una enfermedad incrementa la repercusión que ésta tiene sobre el paciente y su familia. Además, las enfermedades crónicas, como el asma, son las principales consumidoras de los presupuestos sanitarios de un país. Por estas razones, en una situación de gasto sanitario creciente, los abordajes fármaco-económicos adquieren especial importancia. [Weiss, Batllés]

El coste de una enfermedad puede estudiarse a través de una perspectiva descriptiva, mediante el análisis del gasto desde distintos puntos de vista (sociedad, pacientes o proveedores sanitarios); sin embargo, este abordaje no resulta útil a la hora de evaluar la repercusión de una determinada intervención o tratamiento. Para ello, el estudio desde una perspectiva de coste-beneficio y coste-efectividad proporciona información sobre el posible ahorro económico en función del resultado obtenido, lo cual permite evaluar las necesidades, cambios y políticas de actuación futuras respecto a una enfermedad. [Borderías, Gergen]

De forma general, los costes sanitarios se pueden dividir en tres tipos: directos, indirectos e intangibles. Los costes directos están relacionados con los recursos consumidos, (fármacos, visitas médicas, ingresos hospitalarios, pruebas diagnósticas, gastos de personal sanitario) y son fácilmente cuantificables. Los costes indirectos guardan relación con la pérdida de productividad debido a la enfermedad (días de absentismo laboral por cuidado de hijos) y su medida depende de las características laborales, las ayudas de protección social de cada país, la edad de los pacientes y la gravedad de la enfermedad. Los costes intangibles se refieren a las posibles ganancias económicas no obtenidas debido a la enfermedad y su impacto físico y/o psíquico. Dado que son muy difíciles de medir, los estudios disponibles estiman el impacto del asma para el paciente en su vida

diaria mediante cuestionarios de calidad de vida. [Borderías]

Se han llevado a cabo numerosas iniciativas para evaluar el impacto económico del asma infantil en diferentes países. [Laforest, Gendo, Blasco, Barnett, Weiss] Sin embargo, estos estudios tienen resultados muy desiguales y no son comparables entre sí, debido a las distintas características culturales y económicas, y a las diferentes coberturas sanitarias y sociales de los países donde se han realizado. Asimismo, presentan disparidades metodológicas, con diferentes diseños, variables resultado y costes unitarios. [Blasco] En España, se han realizado evaluaciones sobre el coste del asma en adultos, tanto en el ámbito hospitalario como en AP [Borderías, Molina París, Serra-Batlles, Martínez-Moragón], sin embargo, existe menor evidencia en el ámbito pediátrico. El estudio de Blasco *et al*, llevado a cabo en 2008, cifró el coste del asma en la población española menor de 16 años, en unos 532 millones de euros, pudiendo fluctuar entre 392 y 693 millones de euros. Los costes directos (costes sanitarios) representaban el 60% del coste total y los costes indirectos (tiempo de cuidador) el 40%. El coste medio anual por niño asmático fue 1.149 €, y osciló entre 403 € para la categoría de gravedad más leve y 5.380 € para la más grave. En este estudio se hace referencia al tratamiento con corticoide oral y se estima un coste de 0.49 € con una unidad de coste de un día. Sin embargo, no se especifica el principio activo ni la presentación, ni se comparan distintas opciones de corticoide.

Años después, en 2012, con el debate creciente sobre el papel de dexametasona como alternativa a prednisolona/prednisona, Andrews *et al* [Andrews] abordó este aspecto a través de un estudio con diseño de coste-efectividad. Se compararon las dos pautas de corticoide (ciclo de 5 días de prednisona frente a 2 dosis de dexametasona) y sus respectivas tasas de re-consulta y re-consulta con ingreso mediante un modelo de análisis de decisiones. Concluyeron que la pauta con dexametasona, además de ser clínicamente

más efectiva al presentar menor tasa de re-consultas e ingresos, supone una opción más coste-efectiva. El ahorro estimado fue entre 3500 y 7000 dólares por cada 100 pacientes.

En el estudio multicéntrico de cohortes de pacientes ingresados en planta de hospitalización, conducido por Parikh et al, [Parikh], el tratamiento con dexametasona se asoció de manera significativa con menores costes directos comparado con la pauta convencional. Estimaron un gasto asociado al episodio (incluyendo re-ingresos) de 2624 dólares en la cohorte de dexametasona frente a 2856 dólares en el grupo de prednisolona/prednisona ( $p < 0.05$ ).

En el presente ensayo clínico, el análisis de los costes directos reveló que dexametasona constituyó una opción terapéutica más barata que prednisolona. Sin embargo, no se observó dicha ventaja económica al comparar dexametasona con los comprimidos de prednisona. No obstante, el mayor porcentaje de pacientes atendidos en el SUP por crisis asmáticas son menores de 10-12 años, con dificultades, rechazo y/o incapacidad para deglutir pastillas, con preferencia por el tratamiento en solución oral, por lo que resulta el mayoritariamente prescrito. A este hecho se une que en los últimos años se ha observado una tendencia al alza del número de consultas en SUP especialmente en menores de 5 años, por lo que el ahorro potencial aumentaría (ver *Introducción, apartado epidemiología, prevalencia*) [Benito-Lopez, Gonzalez-Barcalá, Russo, Goodman] Según Hendeles, los factores más importantes a la hora de elegir el tipo de corticoide oral son que sea fácilmente deglutido y tolerado, para garantizar así la adherencia y cumplimiento terapéutico. En su artículo de revisión, el aspecto del coste es el más ambiguo de los descritos, teniendo en cuenta además las particularidades del sistema sanitario americano, muy diferente a la realidad de nuestro país. [Hendeles]

En relación con otros costes directos, como estancia media, tasa de hospitalización, re-consulta o visitas en AP, no se estimaron dichos gastos en el presente ensayo clínico. Sin

embargo, no hubo diferencias significativas en su incidencia entre los dos brazos del estudio, por lo que se puede inferir que el gasto sanitario fue similar, en ambos grupos, respecto a dichas variables.

Los costes indirectos (absentismo escolar y laboral) e intangibles (persistencia de síntomas y calidad de vida) fueron cuantificados como variables del ensayo, pero tampoco se analizaron desde un punto de vista fármaco-económico.

## ***6.5. FACTORES DE RIESGO DE PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS A LOS 7 DÍAS***

En la población global del presente ensayo clínico destaca el alto porcentaje de pacientes con persistencia de síntomas de asma, cercano al 60%, una semana después de la consulta en el SUP. Estos resultados muestran que la morbilidad de los pacientes con crisis asmáticas atendidos en un SUP es mayor de lo esperado. De hecho, a los 7 días, las manifestaciones clínicas de la exacerbación persisten en más del 50% de los niños, precisando tratamiento con broncodilatador de acción corta tres cuartas partes de ellos. Esta pobre evolución parece influenciada fundamentalmente por la presencia de síntomas de asma persistente y una peor calidad de vida en relación con los meses previos a la consulta al SUP.

En la literatura existe evidencia de una no desdeñable morbilidad asociada a las crisis asmáticas tras la visita a urgencias. Estudios previos habían revelado esta importante morbilidad, siendo atribuida principalmente a un insuficiente seguimiento ambulatorio y una infrutilización de los tratamientos de mantenimiento. [Kravitz, Gorelick-Brosseau, Gorelick-Scribano] Se ha reportado que hasta un 40% de los pacientes presenta síntomas persistentes durante la primera semana. [Benito-Onís, Benito-Mojica, Stevens-Scribano, Wu-Tantisira] Los resultados de este estudio son sorprendentemente superiores a los previos, siendo uno de ellos realizado en el mismo SUP en 2004 [Benito-Onís]. Teniendo en cuenta que los criterios de inclusión y el protocolo de manejo fueron similares, las diferencias podrían deberse a las características de la encuesta telefónica. En los estudios previos se preguntó específicamente por la presencia de síntomas de asma como tos o sibilancias, en cualquier momento, aplicando un cuestionario elaborado a propósito del estudio. Sin embargo, en el presente estudio se aplicó una herramienta validada previamente (PACT) [Zorc-Sampayo] y diseñada con el objetivo de identificar síntomas de asma persistente de acuerdo a las recomendaciones de la guía NAEPP. [Zorc]

Asimismo, dicho cuestionario ha sido utilizado en el ámbito de los SUP y permite identificar de forma más sensible a aquellos niños con síntomas más sutiles. Por otro lado, el mismo cuestionario fue completado por los padres en el momento de la visita al SUP y a la semana de seguimiento, durante la entrevista telefónica, lo que pudo facilitar que los progenitores recordaran los síntomas sobre los que se les encuestaría. En relación con estudios previos, el síntoma más frecuentemente referido, independientemente de la herramienta utilizada, ha sido la tos, seguido de la dificultad para respirar y ruido de secreciones, [Altamimi, Benito-Onís, Butz] siendo estos resultados similares a los expuestos en el presente estudio.

De forma global, la persistencia de síntomas ha sido relacionada con otros parámetros de morbilidad como las re-consultas y el absentismo escolar y laboral. [Benito-Onís, Stevens-Scribano] Estas variables han sido estudiadas previamente en el contexto de población asmática y han mostrado correlación con las medidas de calidad de vida. [Gorelick, Benito-Mojica, Bukstein] En el presente estudio, los padres de niños con síntomas persistentes refirieron de manera más frecuente absentismo escolar y laboral, con una clara relación con la puntuación de calidad de vida. De hecho, se hallaron correlaciones significativas entre los resultados de la escala PACT y ARQoL, tanto en el momento del reclutamiento como al séptimo día, consistentes con estudios previos. [Bukstein, Zorc, Sampayo] Estos datos refuerzan la utilidad de estas herramientas y su aplicabilidad en otros escenarios clínicos. Asimismo, se ha objetivado que los pacientes con persistencia de síntomas presentan puntuaciones de calidad de vida significativamente menores. [Benito-Mojica]

Con relación a la tasa de re-consulta, que ha sido una medida clásica de morbilidad, los resultados del presente estudio han arrojado una cifra muy baja (en torno a 4%, y a 0.5% si se considera re-consulta con ingreso) e inferior a otros estudios [Cronin, Greenberg,

Gordon, Gries, Stevens], sin embargo, en ningún caso, hubiera predicho la alta morbilidad hallada en esta población en términos de persistencia de síntomas a los 7 días, absentismo escolar y laboral, así como calidad de vida.

Un aspecto controvertido, previamente discutido, fue la inclusión de pacientes con edades comprendidas entre 12 y 24 meses. En el presente ensayo clínico esta población no presentó diferencias en la persistencia de síntomas ni calidad de vida respecto a la población global durante la semana de seguimiento. Estos datos contrastan con un estudio previo realizado en el mismo SUP [Benito-Onís] en el que la edad inferior a 2 años fue el factor predictor más importante para una mayor morbilidad a los 7 días. Las características de la herramienta utilizada durante el seguimiento telefónico ha podido ser responsable de las diferencias, no obstante, los resultados expuestos apoyan el manejo de las exacerbaciones asmáticas con corticoides orales en este grupo de edad.

Varios estudios publicados hasta la fecha habían destacado que los hallazgos clínicos de gravedad, habitualmente empleados para la valoración de las exacerbaciones en el ámbito de urgencias, no eran factores predictores del pronóstico durante las siguientes semanas. [Stevens, Emerman, Wu]. En la misma línea, el presente estudio objetivó que los factores de gravedad clásicos manejados en los SUP no fueron predictores de morbilidad a corto plazo. De esta manera, las escalas clínicas, la saturación de oxígeno, el tratamiento recibido y el ingreso en UO no se relacionaron con una mayor persistencia de síntomas a los 7 días. En cambio, la estancia hospitalaria más prolongada, en planta de hospitalización, sí que constituyó uno de los factores predictores de peor evolución, así como una peor calidad de vida y persistencia de síntomas en los meses previos.

En la literatura existe evidencia de que la gravedad y el control inadecuado de la enfermedad, incluyendo la frecuencia de las exacerbaciones y el uso de broncodilatadores

domiciliarios son factores de riesgo para sufrir un nuevo episodio de asma agudo, así como predictores de peor evolución durante las dos primeras semanas. Stevens et al [Stevens] en su estudio en 2007 evaluaron de forma específica dichos factores de riesgo. Incluyeron características de las exacerbaciones, de la gravedad del asma y de su control, y desarrollaron un modelo basado en cinco factores de riesgo: presencia de fiebre, duración de los síntomas, número de crisis previas, tipo e intensidad de la medicación de la domiciliaria y clasificación de gravedad de asma. Aunque el modelo no presentó la capacidad predictiva esperada, fue capaz de identificar a un subgrupo de alto riesgo de peor evolución durante las siguientes dos semanas. En el presente estudio, tanto los síntomas persistentes como una peor calidad de vida fueron predictores de riesgo independiente para una peor evolución una semana después. Estos hallazgos, aunque hacen referencia a un periodo de evolución más recortado (una semana), son consistentes con los publicados por Stevens et al [Stevens] y aportan nueva evidencia acerca de la alta morbilidad tras las crisis asmáticas, a través de la aplicación de herramientas previamente validadas. Asimismo, ambos estudios refuerzan la relación de esta pobre evolución con la presencia de síntomas de asma persistente y un inadecuado control de la enfermedad en las semanas previas a la exacerbación.

Por todo ello, en la práctica clínica resulta importante disponer de herramientas útiles como PACT, especialmente diseñadas para el ámbito de urgencias en el que el tiempo es un factor limitante, con el objetivo de poder identificar a los pacientes con asma persistente que puedan beneficiarse de intervenciones para mejorar el control de su enfermedad. Sin embargo, iniciativas previas diseñadas para mejorar el seguimiento en AP tras una crisis asmática no han mostrado el éxito esperado en la mejoría de la morbilidad a corto plazo [Zorc, Wu, Lehman, Butz]. En un estudio previo realizado en el mismo SUP que el presente ensayo clínico [Benito-Onís], el control del paciente en AP o

por parte de un especialista en neumología no mostró efecto en dicha evolución. Los resultados expuestos en este trabajo refuerzan este hecho, ya que la mayoría de los pacientes acudió a su pediatra de AP, tras la visita al SUP, al contrario de lo reportado por estudios americanos [Stevens-Gorelick, Stevens], donde el seguimiento ambulatorio es muy bajo a pesar de las recomendaciones de guías como la NAEPP. Esta importancia diferencia se puede atribuir a las características de nuestro sistema de salud, con una red de AP ampliamente desarrollada y accesible por la mayoría de la población, lo que favorece un seguimiento estrecho.

Otro aspecto de posible intervención para mejorar la evolución de esta población es la valoración del tratamiento de mantenimiento. En el presente ensayo clínico destacó que un 41% de los pacientes presentaba síntomas de asma persistente en el momento del reclutamiento, siendo estos resultados consistentes con estudios previos. [Stevens-Gorelick, Macias, Lenhardt] Aunque estos pacientes presentan un riesgo mayor de padecer exacerbaciones moderadas y graves, [Wu] únicamente menos de una cuarta parte estaba recibiendo tratamiento de base en el momento de la visita al SUP. Estudios previos han mostrado hallazgos similares, con porcentajes de medicaciones de mantenimiento entre 18-40%. [Benito-Mojica, Stevens-Scribano, Smith-Jaffe] Las guías de práctica clínica internacionales recomiendan las terapias antiinflamatorias inhaladas como uno de los pilares del tratamiento de control del asma, dado su efecto protector sobre el desarrollo de exacerbaciones, visitas al SUP e ingresos.[Lintzenich, Adams] Sin embargo, existe evidencia de que los corticoides inhalados, considerados como la terapia actual más eficaz para el control de la enfermedad, están infrautilizados [Adams, Warman, Wasilewski], incluso tras exacerbaciones atendidas en los SUP [Smith-Jaffe]. Incluso, en ocasiones, las familias o algunos profesionales, suspenden dichos tratamientos después de que el niño presente un corto periodo de tiempo libre de síntomas. Este hecho se ha relacionado con

preocupaciones por los efectos secundarios de estas medicaciones a largo plazo. [Benito-Mojica] Por este motivo, se ha destacado la necesidad de diseñar intervenciones dirigidas a aumentar la prescripción de tratamientos de mantenimiento en aquellos pacientes con criterios de asma persistente, así como la adherencia a los mismos por parte de las familias. [Gorelick-Brosseau] De hecho, las últimas actualizaciones de las guías internacionales promueven un papel más activo de los pediatras de los SUP a la hora de identificar aquellos niños que cumplan criterios de asma persistente con el objetivo de mejorar el control a medio plazo de su enfermedad [Warman, Berger, Scarfone-Zorc, Expert-Pannel]. Así, el inicio de tratamientos de mantenimiento desde el SUP, en los pacientes seleccionados, ha sido propuesto por guías como la NAEPP. Sin embargo, varias encuestas realizadas en EEUU han reflejado un bajo porcentaje de profesionales que hayan adoptado estas recomendaciones en su práctica clínica habitual [Allen-Ramey, Scarfone-Zorc]. En esta línea, en 2012 se realizó un estudio [Benito-Mojica] en nuestro SUP en el que se objetivó que los pacientes con síntomas persistentes en los que se iniciaba o aumentaba el tratamiento de base desde el escenario de urgencias, mostraban un descenso en la persistencia de síntomas y una mejoría en su calidad de vida durante las primeras seis semanas. Dicho efecto se mantuvo a los seis meses de seguimiento, con una adherencia terapéutica superior al 70%. Esta alta tasa de adhesión al tratamiento de mantenimiento iniciado en el SUP reflejó el beneficio del trabajo colaborativo con la red de AP. Asimismo, muchas familias consideraron a los SUP como una referencia importante para el manejo y cuidado de sus hijos asmáticos, por lo que estos resultados apoyan que las intervenciones en los tratamientos de control, de pacientes seleccionados, desde el ámbito de urgencias tengan una acogida adecuada por parte de las familias. Por otro lado, puede que los progenitores se encuentren más receptivos a dichas intervenciones en el momento en el que el niño sufre la exacerbación. [Benito-Mojica]

Por todo ello, la identificación de pacientes con síntomas persistentes y la intervención en el tratamiento de mantenimiento puede optimizar el control de la enfermedad, disminuir el número de exacerbaciones y globalmente mejorar la calidad de vida de los niños y sus familias.

## **LIMITACIONES**

Este ensayo clínico presenta una serie de limitaciones:

Primero, se trata de un diseño abierto, en el que tanto los profesionales sanitarios como las familias conocían el grupo de tratamiento tras la aleatorización y esto ha podido limitar, parcialmente, la validez interna del ensayo. Sin embargo, el equipo encargado del análisis de datos estaba cegado, por lo que desconocía la asignación a uno u otro tratamiento durante la realización del mismo. Por otro lado, durante el diseño del estudio, no se planteó un tercer grupo de pacientes que no recibiera tratamiento corticoideo, como control, por cuestiones éticas, dado que la corticoterapia ha demostrado su papel fundamental en el manejo de las crisis asmáticas. [GINA, GEMA, NAEPP, Rowe x2]

Segundo, el presente estudio fue realizado en un único SUP de un hospital terciario, por lo que los resultados expuestos deben ser extrapolados con cautela a otros escenarios clínicos. Asimismo, las características de nuestro sistema de salud, universal y gratuito, con una red de AP fácilmente accesible y atendida mayoritariamente por pediatras, podría ser responsable en parte de los resultados y no ser reproducibles de manera completa en otras áreas geográficas.

Tercero, la variable principal utilizada es una medida subjetiva; pero fue analizada aplicando un cuestionario validado (PACT) y recomendado por la NAEPP, y llevado a cabo por un equipo investigador entrenado para ello, a través de entrevistas telefónicas estructuradas. Tanto el cuestionario PACT como el ARQoL fueron completados por los padres y quizás una herramienta contestada directamente por los pacientes podría haber arrojado resultados diferentes. Sin embargo, la respuesta de los padres presenta la ventaja de poder minimizar el sesgo potencial entre los grupos de pacientes de distintas edades. De hecho, en el presente estudio, un 43.4% de los pacientes incluidos tenía menos de 5 años, por lo que no hubiese sido factible que hubieran podido completar los cuestionarios

de manera autónoma. A esto se debe añadir que los autores [Sampayo] de la herramienta PACT refirieron, en su artículo original, que el cuestionario estaba diseñado para ser completado por los padres con las aportaciones de sus hijos, dado que investigaciones previas en niños más mayores habían detectado discrepancias entre la información dada por los progenitores y la suya, con sobreestimación de los síntomas por parte de los pacientes. [Halterman]

Cuarto, aunque el cuestionario PACT fue diseñado inicialmente para la valoración de los síntomas basales, ha sido validado en el escenario de urgencias pediátricas y constituye una herramienta objetiva para la valoración de la persistencia de síntomas. El hecho de aplicarlo en el momento de la visita al SUP y 7 días después ha podido sobreestimar la frecuencia de persistencia de síntomas, por solapamiento de los mismos durante el seguimiento y sesgo de memoria por parte de las familias. Sin embargo, dado que la herramienta se diseñó para ser empleada en el ámbito de urgencias, es recomendable un abordaje más conservador, con una sensibilidad superior que la especificidad. Si bien, un porcentaje no desdeñable de pacientes presentaban a los 7 días síntomas no referidos en el momento del reclutamiento, lo que apoya la capacidad discriminatoria de la herramienta.

Quinto, la alta adherencia al tratamiento encontrada puede sobreestimar la adhesión real dado que las familias recibían las dosis del tratamiento completo (tanto en la rama experimental como en la convencional) para finalizarlo en el domicilio, no hubo control de los envases vacíos (como en otros ensayos clínicos) ni tampoco dosis de placebo en la rama experimental. Asimismo, la adherencia fue un dato referido por las familias durante las entrevistas telefónicas y pudo estar influenciado por el sesgo de ser observado (efecto Hawthorne).

Sexto, no se analizaron factores psico-sociales y económicos en relación con las familias, que pudieran haber influenciado la evolución de los pacientes y su morbilidad durante el seguimiento. Sin embargo, estos aspectos son difíciles de medir, más aún en el ámbito del SUP en el que no se dispone del tiempo ni la complicidad necesaria con las familias, a lo que se añade la falta de cuestionarios validados para poder medir dichos factores de una forma práctica en el escenario de urgencias.

Séptimo, el análisis de algunos de los subgrupos de interés clínico se vio limitado por un tamaño muestral pequeño, si bien, se alcanzó la población global de estudio necesaria para poder concluir no inferioridad.

Por último, en el diseño del ensayo clínico se excluyeron crisis asmáticas graves en las cuales se recomienda corticoterapia intravenosa con dosis superiores. Por esta razón, los resultados no deben ser extrapolados a pacientes con exacerbaciones de dicha gravedad.

## **CONCLUSIONES**

. En el ensayo clínico que se presenta se incluyó una población de 557 pacientes con exacerbaciones asmáticas leves-moderadas y edades comprendidas entre 12 meses y 14 años, atendidos en SUP de un hospital universitario terciario. Se objetivó que dos dosis de dexametasona vía oral (0.6 mg/kg/día) no son inferiores al tratamiento convencional de 5 días con prednisona/prednisolona oral (1.5 mg/kg el primer día, seguido de 1 mg/kg en dos dosis diarias), medido a través de la persistencia de síntomas de asma al 7º día de seguimiento. Para nuestro conocimiento, se trata del ensayo clínico con mayor tamaño muestral realizado en población pediátrica hasta la fecha y el primero cuya variable principal está centrada en el paciente y su familia.

. Asimismo, no se observaron diferencias, entre ambas opciones de corticoterapia, con relación a los parámetros clásicos de morbilidad, como estancia media, tasa de hospitalización ni re-consultas; ni en otras variables, orientadas hacia el paciente y su familia, como calidad de vida, absentismo escolar y laboral, tolerancia oral y satisfacción parental. Sin embargo, la adherencia al tratamiento objetivada, aunque alta en ambas ramas de aleatorización, fue significativamente superior en el grupo experimental que recibió dexametasona.

. El empleo de variables centradas en el paciente, como la persistencia de síntomas y calidad de vida, medidas a través de herramientas validadas en el escenario de urgencias (PACT y ARQoL), así como la alta tasa de seguimiento telefónico, completado en más del 95% de los pacientes incluidos, confiere a los resultados expuestos fiabilidad, reproducibilidad y una orientación hacia la medicina centrada en las familias.

. Los hallazgos del presente ensayo clínico amplían los datos de estudios previos aportando mayor evidencia acerca del rol de dexametasona como alternativa viable a

prednisona/prednisolona en el manejo de las exacerbaciones asmáticas leves y moderadas en el escenario de las urgencias pediátricas y sus UO.

. Sin embargo, dadas las características de la población estudiada y los criterios de inclusión y exclusión empleados, los resultados no deben ser extrapolados a pacientes con crisis asmáticas graves.

. Teniendo en cuenta además que el tratamiento experimental con dexametasona presenta la ventaja añadida de un menor coste directo asociado a la medicación, se puede afirmar que dos dosis de dexametasona oral son una alternativa efectiva, segura y más económica, comparado con el tratamiento convencional con prednisona/prednisolona durante 5 días para las exacerbaciones asmáticas leves y moderadas atendidas en los SUP.

. El estudio de la población global incluida en el ensayo clínico aporta evidencia sobre el pronóstico a corto plazo de dichos pacientes, cuya morbilidad es mayor de lo reportado previamente. Dicha evolución no está asociada a los parámetros clásicos de gravedad de las exacerbaciones y parece influenciada, principalmente, por la presencia de síntomas de asma persistente y afectación de la calidad de vida en los meses previos a la consulta al SUP. Asimismo, los pacientes con estancias más largas en el hospital son más proclives a tener una peor evolución tras el alta.

. Con todo ello, el presente ensayo clínico no sólo aporta evidencia de la no inferioridad de dexametasona frente al tratamiento convencional, sino que también identifica perfiles de pacientes proclives a una peor evolución a corto plazo, sugiriendo posibles intervenciones, como la identificación de síntomas persistentes y la optimización del tratamiento de mantenimiento, con el objetivo de mejorar dicha morbilidad y, globalmente, la calidad de vida de los niños y sus familias.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Alangari AA. Corticosteroids in the treatment of acute asthma. Ann Thorac Med. 2014;9(4):187–92.**
- 2. CONTROLLED trial of effects of cortisone acetate in status asthmaticus; report to the Medical Research Council by the subcommittee on clinical trials in asthma. Lancet. 1956;271:803–6.**
- 3. Gurrola Silva A, Guadalupe Huerta López J. Historia del asma. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2013;22(2):77-86.**
- 4. Murtagh P. Asma: ayer y hoy. Arch Argent Pediatr. 2009;107(2):146-51.**
- 5. Cohen SG. Asthma in antiquity: the Ebers Papyrus. Allergy Proc. 1992;13(3):147-54.**
- 6. Hallmann-Mikołajczak A. Ebers Papyrus. The book of medical knowledge of the 16th century B.C. Egyptians. Arch Hist Filoz Med. 2004;67(1):5-14.**
- 7. Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. J Asthma. 1982;19(4):263-9.**
- 8. Majumdar SK. Corpus Hippocraticum “on the sacred disease”. Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad. 1998;28(2):111-8.**
- 9. Karamanou M, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first clinical description of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011;15;184(12):1420-1.**
- 10. Dunn PM. Galen (AD 129-200) of Pergamun: anatomist and experimental physiologist. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88(5):F441-3.**
- 11. Derenne JP, Debru A, Grassino AE, Whitelaw WA. History of diaphragm physiology: the achievements of Galen. Eur Respir J. 1995;8(1):154-60.**

12. Pérez Frías J. Asma ayer, hoy y mañana. *An Pediatr, Monogr.* 2004;2(1):3-8.
13. Simon SR. Moses Maimonides: medieval physician and scholar. *Arch Intern Med.* 1999;159:1841-5.
14. Frank JB. Moses Maimonides: rabbi or medicine. *Yale J Biol Med.* 1981;54:79-88.
15. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy.* 2011;66:713-724.
16. Persson CG. On the medical history of xanthines and other remedies for asthma: a tribute to HH Salter. *Thorax.* 1985;40(12):881-6.
17. Stitzel RE. Fifty years of Pharmacological Reviews: a historical perspective. *Pharmacol Rev.* 1999;51:3-6.
18. Hart L, Lim S, Adcock I, Barnes PJ, Chung KF. Effects of inhaled corticosteroid therapy on expression and DNA-binding activity of nuclear factor B in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:224-31.
19. Castro-Rodríguez JA. Tratamiento de la crisis asmática en Pediatría. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:390-400.
20. Rau JL. Inhaled adrenergic bronchodilators: historical development and clinical application. *Respir Care.* 2000;45:854-63.
21. Lotvall J. The long and short of beta2-agonists. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15:497-501.
22. Anderson PJ. History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care.* 2005;50(9):1139-49.

23. McFadden ER Jr. A century of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;1:170(3):215-21.
24. Shah L, Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001281.
25. Chu EK, Drazen JM. Asthma: one hundred years of treatment and onward. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(11):1202-8.
26. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J.* 2007;16(2):71-81.
27. McCombs RP. Serial courses of corticotrophin or cortisone in chronic bronchial asthma. *N Engl J Med.* 1952;247:1-6.
28. Muhlmann ER. Prednisolone in the treatment of bronchial asthma. *Dia Med.* 1957; 6;29(27):773.
29. Arbeiter H, Knapp RD. Allergic rinitis and bronchial asthma: treatment with parenteral methylprednisolone acetate. *Ann Allergy.* 1961;19:633-6.
30. Brown HM, Storey G, George WH. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J.* 1972;1(5800):585-90.
31. Clark TJ. Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. *Lancet.* 1972;1:1361-4.
32. Davies G, Thomas P, Broder I, Mintz S, Silverman F, Leznoff A, et al. Steroid-dependent asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Ann Intern Med.* 1977;86:549-53.

33. Wyatt R, Waschek J, Weinberger M, Sherman B. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate and alternate-day prednisone on pituitary-adrenal function in children with chronic asthma. *N Engl J Med.* 1978;299:1387–92.
34. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med.* 1991;325:388–92.
35. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med.* 1994;331:700–5.
36. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003;361(9363):1071–6.
37. Chu EK, Drazen JM. Asthma: one hundred years of treatment and onward. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(11):1202-8.
38. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>. Última visita en enero 2017.
39. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010;363:1211-21.
40. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:1-17.

41. Castillo JA, de Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(3): 253-73.
42. Plaza Moral V, Comité Ejecutivo de GEMA. GEMA 4.0. Guidelines for Asthma Management. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(1):2-54. Disponible en [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com) Última visita en enero 2017.
43. National Heart, Lung and Blood Institute. Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. Bethesda, Md: NHLBI, 2007.
44. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006;130(1):4–12.
45. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:1002-14.
46. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in Childhood Asthma: Prevalence, Health Care Utilization, and Mortality. *Pediatrics*. 2002;110 (2Pt1):315-322.
47. World Allergy Organization. Guidelines for prevention of Allergy and Allergic Asthma. *Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org*. 2004;16:176-85.
48. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA. Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59:469-78.
49. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med*. 2001;344:350-62.
50. Wang HY, Pizzichini MM, Becker AB, Duncan JM, Ferguson AC, Greene JM, et al. Disparate geographic prevalences of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema among adolescents in five Canadian cities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(5):867-77.

51. Wang NE, Gisondi MA, Goltzari M, van der Vlugt TM, Tuuli M. Socioeconomic disparities are negatively associated with pediatric emergency department aftercare compliance. *Acad Emerg Med.* 2003;10:1278–84.
52. The international study of asthma and allergies in childhood steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998;351:1225-32.
53. Sá-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Morais-Almeida M, Robalo-Cordeiro C, Bugalho-Almeida A, et al. Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:4:24.
54. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract.* 2017;6:3:1.
55. Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM. Changing Trends in Asthma Prevalence Among Children. *Pediatrics.* 2016;137(1).
56. Busquets Monge RM, Escribano Montanera A, Fernández Benítez M, García-Marcosa L, Garde Garde J, Ibero Iborra M, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr.* 2006;64(4):365-78.
57. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among school children (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy.* 2004;59:1301-7.
58. Aguinaga OI, Arnedo PA, Bellido J, Guillén GF, Suárez Varela MM. The prevalence of asthma-related symptoms in 13-14-year-old children from 9 Spanish populations. The Spanish Group of the ISAAC Study (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc).* 1999;112:171-5.

- 59. Carvajal-Uruena I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García DA, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol. 2005;41:659-66.**
- 60. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. Thorax. 2010;65(11):1004-9.**
- 61. Altzibar JM, Tamayo-Uria I, De Castro V, Aginagalde X, Albizu MV, Lertxundi A, et al. Epidemiology of asthma exacerbations and their relation with environmental factors in the Basque Country. Clin Exp Allergy. 2015;45(6):1099-108.**
- 62. Cantani A. The growing genetic links and the early onset of atopic diseases children stress the unique role of the atopic march: a meta-analysis. J Invest Allergy Clin Immunol. 1999; 9:314-20.**
- 63. Barnett SB, Nurmagambetov TA. Costs of asthma in the United States: 2002-2007. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:145-52.**
- 64. Sullivan PW, Slejko JF, Ghushchyan VH, Sucher B, Globe DR, Lin SL, et al. The relationship between asthma, asthma control and economic outcomes in the United States. J Asthma. 2014;51:769-78.**

65. **Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160:93–101.**
66. **Martínez-Moragón E, Serra-Batlés J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(10):481-6.**
67. **Blasco Bravo AJ, Pérez-Yarza EG, Lázaro y de Mercado P, Bonillo Perales A, Díaz Vazquez CA, Moreno Galdó A. Coste del asma en Pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:145-53.**
68. **Sánchez-Bahillo M, García-Marcos L, Pérez-Fernández V, Martínez-Torres AE, Sánchez-Solís M. Trends in asthma mortality in Spain from 1960 to 2005. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(3):123-8.**
69. **Operaciones estadísticas de salud. En: Instituto Nacional de Estadística (INE) [en línea]. Disponible en: [http://www.ine.es/inebmenu/mnu\\_salud.htm](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm) [consultado en marzo 2017]**
70. **Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:193–202.**
71. **Benito J, Mintegui S, Sánchez J, Vázquez MA, Pijoan JI. Cambios recientes en la frecuentación a urgencias y hospitalización por asma en la infancia. *An Esp Pediatr.* 1998;49:577-81.**
72. **Benito Fernández J, Luaces Cubells C, Gelabert Colomé G, Anso Borda I y Grupo de Trabajo de Calidad de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría**

- (SEUP). Actualización del sistema de codificación diagnóstica de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(6):442.e1-442.e7.
73. Benito J, López-Bayón J, Montiano J, et al. Time trends in acute childhood asthma in Basque Country, Spain. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20:184-
74. Russo MJ, McConnochie KM, McBride JT, Szilagyi PG, Brooks AM, Roghmann KJ. Increase in admission threshold explains stable asthma hospitalization rates. *Pediatrics*. 1999;104:454–62.
75. Goodman DC, Stukel TA, Chang C. Trends in pediatric asthma hospitalization rates: regional and socioeconomic differences. *Pediatrics*. 1998;101:208–13.
76. Mintegi S, Benito J, González-Balenciaga M, Fernández-Landaluce A. Impacto de la intensificación del tratamiento en urgencias del niño con asma sobre la hospitalización. *Emergencias*. 2003;15:345-350.
77. Homer CJ, Szilagyi P, Rodewald L, Bloom SR, Greenspan P, Yazdgerdi S, et al. Does quality of care affect rates of hospitalization for childhood asthma? *Pediatrics* 1996;98:18-23.
78. Benito-Fernández J, Onís-González E, Alvarez-Pitti J, et al. Factors associated with short-term clinical outcomes after acute treatment of asthma in a pediatric emergency department. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:123-28.
79. Emerman CL, Cydulka RK, Crain EF, Rowe BH, Radeos MS, Camargo CA Jr, et al. Prospective multicenter study of relapse after treatment for acute asthma among children presenting to the emergency department. *J Pediatr*. 2001;138(3):318-24.

80. Cohen HA, Blau H, Hoshen M, Batat E, Balicer RD. Seasonality of asthma: a retrospective population study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e923-32.
81. Lincoln D, Morgan G, Sheppard V, Jalaludin B, Corbett S, Beard J. Childhood asthma and return to school in Sydney, Australia. *Public Health*. 2006;120(9):854–62.
82. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*. 2002;112(suppl 6A):4S–12S.
83. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebabze T, Keith PK, Roy M, Wasserman S, Sears MR. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:132–38.
84. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet*. 2000;356(9234):982–87.
85. Scheuerman O, Meyerovitch J, Marcus N, Hoffer V, Batt E, Garty BZ. The September epidemic of asthma in Israel. *J Asthma*. 2009;46(7):652–55.
86. Garty BZ, Kosman E, Ganor E, et al. Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather, and airborne allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(6):563–70.
87. Johnston NW, Sears MR. The epidemiology of asthma exacerbations. *Thorax*. 2006;61:722–28.
88. Dales RE, Cakmak S, Judek S, et al. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):303–06.

89. Sears MR, Johnston NW. Understanding the September asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:526–29.
90. Sloan CD, Gebretsadik T, Wu P, Mitchel EF, Hartert TV. Reactive versus proactive patterns of inhaled corticosteroid use. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(2):131–34.
91. Scheuerman O, Meyerovitch J, Marcus N, Hoffer V, Batt E, Garty BZ. The September epidemic of asthma in Israel. *J Asthma.* 2009;46(7):652–55.
92. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics.* 2007;120(3):e702-12.
93. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 2;(10):CD009585.
94. Paniagua N, Elosegí A, Duo I, Fernandez A, Mojica E, Martínez-Indart L, et al. Initial Asthma Severity Assessment Tools as Predictors of Hospitalization. *J Emerg Med.* 2017 Apr 14. [Epub ahead of print]
95. García-Marcos L. Diagnóstico y terapéutica del asma en la infancia. Genes, medio ambiente y asma. *An Pediatr, Monogr.* 2004;2(1):9-29.
96. Hernando Sastre V, García-Marcos L. Aspectos epidemiológicos del asma en la edad pediátrica. *Bol Pediatr* 2007; 47(SUPL. 2): 55-61.
97. Salter HH. *On asthma: its pathology and treatment.* London: John Churchill, ed., 1860.

98. Sánchez Etxaniz J, Mintegi Raso S. Crisis asmática. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP. P 51-63.
99. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol.* 1971;26:249-85.
100. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1351-8.
101. Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 Danish twin pairs. *Eur Respir J.* 1999;13:8-14.
102. Clarke JR, Jenkins MA, Hopper JL, Carlin JB, Mayne C, Clayton DG, et al. Evidence for genetic associations between asthma, atopy, and bronchial hyperresponsiveness: a study of 8- to 18-yr-old twins. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2188-93.
103. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Social predictors of adult asthma: a co-twin case-control study. *Thorax.* 2001;56:234-6.
104. Koeppen-Schomerus G, Stevenson J, Plomin R. Genes and environment in asthma: a study of 4 year old twins. *Arch Dis Child.* 2001;85:398-400.
105. Strachan DP, Wong HJ, Spector TD. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:901-7.
106. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470-3.
107. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. Effect of 17q21 variants and smoking

exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med.* 2008;359:1985-94.

108. Hall IP. The genetics of asthma. Candidate gene approaches: gene-environmental interactions. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(Suppl 1):74-6.

109. Von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J.* 2001;18(5):872-81.

110. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(1):70-7.

111. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1994;308:1259-60.

112. Demoly P, Godard P, Bousquet J. Une synthèse sur l'épidémiologie de l'asthme. (An Overview of asthma epidemiology). *Rev Franc Allergy Immunol Clin* 2005;45:464-75.

113. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1139-45.

114. Martínez FD. Viruses and atopic sensitizations in the first years of life. *Am. Resp. Crit. Care Med.* 2000; 162: S95-109.

115. Zmirou D, Gauvin S, Pin I, Momas I, Sahraoui F, Just J et al. *J. Epidemiol Community Health* 2004; 58: 18-23.

116. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips bM, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004; 59: 746-51.

117. Baier G, Stopper H, Kopp C, Winkler U, Zwirner-Baier I. Respiratory diseases and genotoxicity in tobacco smoke exposed children. *Laryngorhinootologie*. 2002 Mar;81(3):217-25.
118. Murray AB, Morrison BJ, The effect of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 575-581.
119. Kabesch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. Glutathione-S-Transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 2004; 59: 569-73.
120. Halcken S, Host A, Nilsson L, Taudorf E. Passive smoking as a risk factor for the development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 1995; 50: 97-105.
121. Stevenson DD, Simon RA. Sulfites and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74: 469-72.
122. Da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, Barreto ML, Ferreira LDA, Rodrigues LC. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy*.2004;59(8): 857-62.
123. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;1;180(1):59-99.

124. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care*. 2007;52(8):1013-20.
125. Gravel J, Arsenault M. Validity of the Canadian Paediatric Triage and Acuity Scale in a tertiary care hospital. *CJEM* 2009; 11(1):23-8.
126. Gravel J, Fitzpatrick E, Gouin S, Millar K, Curtis S, Joubert G et al. Performance of the Canadian Triage and Acuity Scale for children: a multicenter database study. *Ann Emerg Med* 2013; 61(1):27-32.e3.
127. Fernández A, Pijoan JI, Ares MI, Mintegi S, Benito FJ. Evaluación de la escala canadiense de triaje pediátrico en un servicio de urgencias de pediatría europeo. *Emergencias* 2010; 22:355-60.
128. Fernandez A, Ares MI, García S, Martínez-Indart L, Mintegi S, Benito J. The validity of the Pediatric Assessment Triangle as the first step in the triage process in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2016;12.[Epub ahead of print].doi:10.1097/PEC.0000000000000717
129. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26(4): 312-15.
130. Horeczko T, Enríquez B, McGrath NE, Gausche-Hill M, Lewis RJ. The Pediatric Assessment Triangle: Accuracy of its Application by Nurses in the Triage of Children. *J Emerg Nurs* 2013; 39(2):182-89.
131. Smith SR, Baty JD, Hodge D 3rd. Validation of the pulmonary score: an asthma severity score for children. *Acad Emerg Med* 2002;9(2):99-104.

132. McFadden E, Kiser R, DeGroot W. Acute bronchial asthma, relations between clinical and physiological manifestations. *N Engl J Med.* 1975; 288:221–5.
133. Apter AJ, ZuWallack RL, Clive J. Common measures of asthma severity lack association for describing its clinical course. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94:732–7.
134. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):889-93.
135. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax.* 1999;54(2):103-7.
136. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax.* 2004;59:922-4.
137. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest.* 1997;112(6):1534-8.
138. Acute Asthma Guideline, Cincinnati Children’s Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for management of acute asthma exacerbation in children Asthma Exacerbation in Children Pediatric Evidence Based Care Guidelines, Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, Guideline 4, pages 1-35, September 16, 2010.

139. Claret Teruel G, Solé Ribalta A, González Balenciaga M, Paniagua Calzón NM, Korta Murua J y el Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria de la SEUP. Grado de cumplimiento, causas de no consecución y recomendaciones para la mejora de los criterios de calidad en la atención de patologías relacionadas con la obstrucción de las vías respiratorias inferiores en servicios de urgencias pediátricos españoles. *Emergencias* 2016;28:167-172.
140. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):98-112.
141. Hsu P, Lam LT, Browne G. The pulmonary index score as a clinical assessment tool for acute childhood asthma. *Ann Asthma Allergy Immunology* 2010; 105: 425–29.
142. Van der Windt D, Nagelkerke F, Bouter L, Dankert-Roelse J, Veerman. A. Clinical scores for acute asthma in pre-school children. A review of the literature. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:635-46.
143. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for diagnosis of respiratory failure. *Am J Dis Child* 1972; 123:227-8.
144. Strub M, Frey C JR, Waskerwitz S, Ulfer S, Luskin AT, Chudwin DS. Clinical assessment score and peak expiratory flow rate. *Illinois Med J* 1986; 170(30):32–2.
145. Chalut DS, Ducharme FM, Davis GM. The preschool respiratory assessment measure (PRAM): A responsive index of acute asthma severity. *J Pediatr.* 2000;137:762-8.

146. Becker AB, Nelson NA, Simons FE. The pulmonary index: assessment of a clinical score for asthma. *Am J Dis Child* 1984; 138:574–76.
147. Ducharme FM, Chalut D, Plotnick L, Savdie C, Kudirka D, Zhang X et al. The Pediatric Respiratory Assessment Measure: A Valid Clinical Score for Assessing Acute Asthma Severity from Toddlers to Teenagers. *J Pediatr* 2008; 152:476-80.
148. Gorelick MH, Stevens MW, Schultz TR, Scribano PV. Performance of a novel clinical score, the Pediatric Asthma Severity Score (PASS), in the evaluation of acute asthma. *Acad Emerg Med* 2004; 11:10-8.
149. Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Baraff LJ. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. *Pediatrics* 1997; 99:681-6.
150. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO<sub>2</sub> as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994; 23(6):1236-41.
151. Wright RO, Steele DW, Santucci KA, Natarajan R, Jay GD. Continuous, noninvasive measurement of pulsus paradoxus in patients with acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(9):914-8.
152. Sole D, Komatsu MK, Carvalho KV, Naspitz CK. Pulse oximetry in the evaluation of the severity of acute asthma and/or wheezing in children. *J Asthma.*1999;36(4):327–33.
153. Keahey L, Bulloch B, Becker AB, Pollack CV Jr., Clark S, Camargo CA Jr. Initial oxygen saturation as a predictor of admission in children presenting to the emergency department with acute asthma. *Ann Emerg Med* 2002; 40(3):300-7.

154. Kelly AM, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respir Med* 2004; 98:777-81.236-41.
155. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, Avena LA, Borgiani MT, Fiorenza RF, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(9):1321-30.
156. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J.* 2005;12(5):265-70.
157. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA.* 1992; 23-30;268(24):3462-4.
158. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, Bland JM, Butland BK, Harrison BD, et al. Mortality and Severe Morbidity Working Group of the National Asthma Task Force. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax.* 2002;57(12):1034-9.
159. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6 Pt 1):1804-9.
160. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J.* 1994;7(9):1602-9.

161. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(1):168-74.
162. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1018-9.
163. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al ; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003;29;361(9363):1071-6.
164. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet.* 1999;30;353(9150):364-9.
165. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA.* 1983;15;249(15):2043-6.
166. Guthrie BD, Adler MD, Powell EC. End-tidal carbon dioxide measurements in children with acute asthma. *Acad Emerg Med.* 2007;14(12):1135-40.
167. Sullivan KJ, Kissoon N, Goodwin SR. End-tidal carbon dioxide monitoring in pediatric emergencies. *Pediatr Emerg Care.* 2005 May;21(5):327-32; quiz 333-5.
168. Abramo T, Cowan M, Scott S, Primm P, Wiebe R, Signs M. Comparison of pediatric end-tidal CO<sub>2</sub> measured with nasal/oral cannula circuit and capillary pCO<sub>2</sub>. *Am J Emerg Med.* 1995; 13:30-2.

169. Abramo T, Wiebe R, Scott S, Primm P, McIntyre D, Mydler T. Noninvasive capnometry in a pediatric population with respiratory emergencies. *Pediatr Emerg Care.* 1996; 12:252-4.
170. Corbo J, Bijur P, Lahn M, Gallagher EJ. Concordance between capnography and arterial blood gas measurements of carbon dioxide in acute asthma. *Ann Emerg Med.* 2005 Oct;46(4):323-7.
171. Nagler J, Krauss B. Capnography: a valuable tool for airway management. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26(4):881-97.
172. Krauss B, Hess DR. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2007;50(2):172-81.
173. Nagler J, Wright RO, Krauss B. End-tidal carbon dioxide as a measure of acidosis among children with gastroenteritis. *Pediatrics.* 2006;118(1):260-7.
174. Gilhotra Y, Porter P. Predicting diabetic ketoacidosis in children by measuring end-tidal CO<sub>2</sub> via non-invasive nasal capnography. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(10):677-80.
175. Krauss B, Deykin A, Lam A, Ryoo JJ, Hampton DR, Schmitt PW. Capnogram shape in obstructive lung disease. *Anesth Analg.* 2005;100(3):884-8.
176. Howe TA, Jaalam K, Ahmad R, Sheng CK, Nik Ab Rahman NH. The use of end-tidal capnography to monitor non-intubated patients presenting with acute exacerbation of asthma in the emergency department. *J Emerg Med.* 2011;41(6):581-9.

177. Kunkov S, Pinedo V, Silver EJ, Crain EF. Predicting the need for hospitalization in acute childhood asthma using end-tidal capnography. *Pediatr Emerg Care.* 2005;21(9):574-7.
178. Page B. Severe asthma. *JEMS.* 2012 Mar;Suppl:16-9.
179. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care.* 1998;14(3):181-4.
180. Marik PE, Varon J, Fromm R. The management of acute severe asthma. *J Emerg Med.* 2002;23:257-68.
181. Cates C, FitzGerald JM. Asthma. *Clin Evid.* 2002 Dec;(8):1506-29.
182. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr.* 1985;106(4): 672-4.
183. Robertson C, Norden M, Fitzgerald D, Connor F et al. Treatment of acute asthma: salbutamol via jet nebulizer vs spacer and metered dose inhaler. *J Pediatr Child Health* 1998;34: 142-6.
184. Lipworth BJ. Treatment of acute asthma. *Lancet.* 1997;350Suppl 2:18-23.
185. Benito Fernández J, Trebolazabala Quirante N, Landa Garriz M, Mintegi Raso S, González Díaz C. Bronchodilators via metered-dose inhaler with spacer in the pediatric emergency department: what is the dosage?. *An Pediatr (Barc).* 2006;64(1):46-51.
186. Benito-Fernández J, González-Balenciaga M, Capapé-Zache S, Vázquez-Ronco MA, Mintegi-Raso S. Salbutamol via metered-dose inhaler with spacer

versus nebulization for acute treatment of pediatric asthma in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(10):656-9.

187. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonist through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age. A systematic review with meta-analysis. *J Ped*. 2004; 145:172-7.

188. Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, Harnruthakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs jet nebulizer in young children with wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:466-72.

189. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; (9): CD000052.

190. Kerem E, Levison H, Schuh S, O’Brodovich H, Reisman J, Bentur L. Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. *J Pediatr* 1993; 123: 313.

191. Schuh S, Johnson DW, Stephens D, Callahan S, Winders P, Canny GJ. Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebulizer in children with mild acute asthma. *J Pediatr* 1999; 135: 22-7.

192. Lin Y-Z, Hsieh K-H. Metered dose inhaler and nebuliser in acute asthma. *Arch Dis Child* 1995; 72: 214-8.

- 193. Chou KJ, Cunningham SJ, Crain EF. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 201-5.**
- 194. Robertson C, Norden M, Fitzgerald D, Connor F et al. Treatment of acute asthma: salbutamol via jet nebulizer vs spacer and metered dose inhaler. J Pediatr Child Health 1998;34: 142-6.**
- 195. Delgado A, Chou KJ, Johnson E, Crain EF. Nebulizers vs Metered-Dose Inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157: 76-80.**
- 196. Rubilar L, Castro-Rodriguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 264-9.**
- 197. Benito J. Tratamiento con broncodilatadores en urgencias de pediatría: nebulización versus inhalación con cámara espaciadora. Arch Pediatr Urug 2003; 74(2): 114-118**
- 198. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. Chest. 2002;121(4):1036-41.**
- 199. Ploin D, Chapuis FR, Stamm D, Robert J, David L, Chatelain PG. High-Dose albuterol by metered dose inhaler plus a spacer device versus nebulization in preschool children with recurrent wheezing: a double-blind, randomized equivalence trial. Pediatrics 2000; 106: 311-7.**

200. Powell CVE, Maskell GR, Marks MK, South M, Robertson CF. Successful implementation of spacer treatment guideline for acute asthma. *Arch Dis Child* 2001; 84: 142-6.
201. Leversha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. *J Pediatr* 2000; 136: 497-502.
202. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest*. 1993;103:665–672.
203. Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, Devadason SG, LeSou PN. Inhalation therapy in asthma: Nebulizer or pressurized metered- dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. *J Pediatr*. 1999;135:28-33.
204. Kamps AW, van Ewijk B, Roorda RJ, et al. Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:39–42.
205. Closa RM, Ceballos JM, Gomez-Papi A, et al. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26:344–348.
206. Scalabrin DM, Sole D, Naspitz CK. Efficacy and side effects of beta 2-agonists by inhaled route in acute asthma in children: comparison of salbutamol, terbutaline, and fenoterol. *J Asthma*. 1996;33:407–415.

207. Osmond M, Diner B. Nebulizers versus inhalers with spacers for acute asthma in pediatrics. *Ann Emerg Med.* 2004;43:413-5.
208. Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. *Acad Emerg Med.* 1996; 3(11): 1019-24.
209. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest.* 2002;122(1):160-5.
210. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. Camargo CA Jr<sup>1</sup>, Spooner CH, Rowe BH. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001115.
211. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo CA Jr, Rowe BH. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD010179. doi: 10.1002/14651858.CD010179.
212. Benito J, Mintegui S, Sánchez J, Vázquez MA, Pijoan JI. Eficacia de la administración precoz de bromuro de ipratropio nebulizado en niños con crisis asmática. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 217-22.
213. Bryant DH, Rogers P. Effect of ipratropium bromide nebulizer solution with and without preservatives in the treatment of acute and stable asthma. *Chest* 1992; 102: 742-747.

- 214. Ulrik CS, Backer V, Bach-Mortensen N. Bronchodilating effect of ipratropium bromide inhalation powder and aerosol in children and adolescents with stable bronchial asthma. *Allergy* 1992; 47: 133-137.**
- 215. Rubin BK, Albers GM. Use of anticholinergic bronchodilation in children. *Am J Med* 1996; 100: S49-S53.**
- 216. Plotnik LH, Ducharme FM. Efficacy and safety of combined inhaled anticholinergics and beta-2-agonists in the initial management of acute pediatric asthma. *The Cochrane Library* 1998, Issue 3.**
- 217. Gross NJ. Drug therapy: ipratropium bromide. *N Engl J Med.* 1988; 319: 486-494.**
- 218. Partridge M, Saunders K. Site of action of ipratropium bromide and clinical and physiological determinants of response in patients with asthma. *Thorax* 1981; 36: 530-533.**
- 219. Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaldt M, Levison H. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. *J Pediatr* 1985; 107: 605-608.**
- 220. Higgins RM, Stradling RJ, Lane DM. Should ipratropium bromide be added to b-agonist in treatment of severe acute asthma? *Chest* 1988; 94: 718-722.**
- 221. Calvo GM, Calvo AM, Marin HF, Moya GJ. Is it useful to add and anticholinergic treatment to b-2 adrenergic medication in acute asthma attack? *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8:30-34.**

222. Schuh S, Jhonson DW, Callhan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-doses albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995; 126: 639-645.
223. Qureshi F, Zaristky A, Hassan L. Efficacy of nebulized ipratropium in severely asthmatic children. *An Emerg Med* 1997;29: 205-211.
224. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (8): CD000060.
225. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax.* 2005;60(9):740-6.
226. Reisman J, Galdes-Sebaldt M, Kazim F, Canny G, Levison H. Frequent administration by inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 1012-1018.
227. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD001279.
228. Vézina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 31;(7):CD010283. doi: 10.1002/14651858.CD010283.pub2.

229. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child*. 2005;90: 74-7.
230. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000; (1): CD001490.
231. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med*. 2000;172(2): 96.
232. Gallegos-Solórzano MC, Pérez-Padilla R, Hernández-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010; 23: 432-7.
233. Powell C, Dwan K, Milan SJ, Beasley R, Hughes R, Knopp-Sihota JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; (12): CD003898.
234. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Bengner J, Coats T; 3Mg Research Team. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(4):293-300.
235. Turker S, Dogru M, Yildiz F, Yilmaz SB. The effect of nebulised magnesium sulphate in the management of childhood moderate asthma exacerbations as adjuvant treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(2):115-120.
236. Su Z, Li R, Gai Z. Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for Treating Acute Asthma in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2016 Oct 4. [Epub ahead of print]

237. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4): CD003135
238. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12: CD002308.
239. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, Camargo CA Jr, Rowe BH. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD002316.
240. Beckhaus AA, Riutort MC, Castro-Rodríguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49(4): 326-34.
241. Su XM, Yu N, Kong LF, Kang J. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Med.* 2014;46(1):24-30.
242. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med.* 2000 Aug 3;343(5):332-6.
243. Sandifer JP, Jones AE. Are inhaled steroids beneficial on discharge from the emergency department for acute asthma? *Ann Emerg Med.* 2014;64(6):662-3.
244. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006; (4): CD002884.

**245. Colebourn CL, Barber V, Young JD. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007; 62: 34-42.**

**246. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven  $\beta$ 2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(1): 29-34.**

## **ANEXOS**



## **ANEXO 1.**

### **Procedimiento para la Elaboración de Dexametasona 1 mg/ml suspensión DEXAURP**

<b>Procedimiento para la Elaboración de Dexametasona 1 mg/ml 15 ml suspensión</b>	
Versión: 1.0	Fecha: 15/07/2013

## **1. OBJETIVO**

El objetivo de este procedimiento es describir las pautas de elaboración de la Dexametasona 1mg/ml 15 ml en suspensión implicada en el ensayo clínico con código DEXAURP.

## **2. CAMPO DE APLICACIÓN**

El alcance del procedimiento abarca a todo el personal del Servicio de Farmacia implicado en la elaboración de Dexametasona 1mg/ml 15 ml suspensión del ensayo clínico DEXAURP.

## **3. RESPONSABILIDADES**

Promotor: Será responsable del inicio, gestión y/o financiación del ensayo clínico.

Investigador principal (IP): Será el responsable de la realización del ensayo clínico en el centro.

Servicio de Farmacia: El IP delegará en el Servicio de Farmacia la elaboración de la Dexametasona 1mg/ml 15 ml en suspensión implicada en el ensayo clínico con código DEXAURP.

## **4. MATERIAL**

Dexametasona en polvo

Jarabe simple

Balanza *Sartorius BP 221S*

Vaso precipitado (1L)

Frascos opacos de cristal topacio

Campana de flujo laminar

Etiquetas

## **5. MÉTODO**

### 5.1 Solicitud y Recepción de materiales y principios activos

El Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Cruces será el encargado de la solicitud y recepción, según procedimientos internos del servicio, de los materiales:

- Dexametasona en polvo
- Jarabe simple
- Frascos opacos de cristal topacio

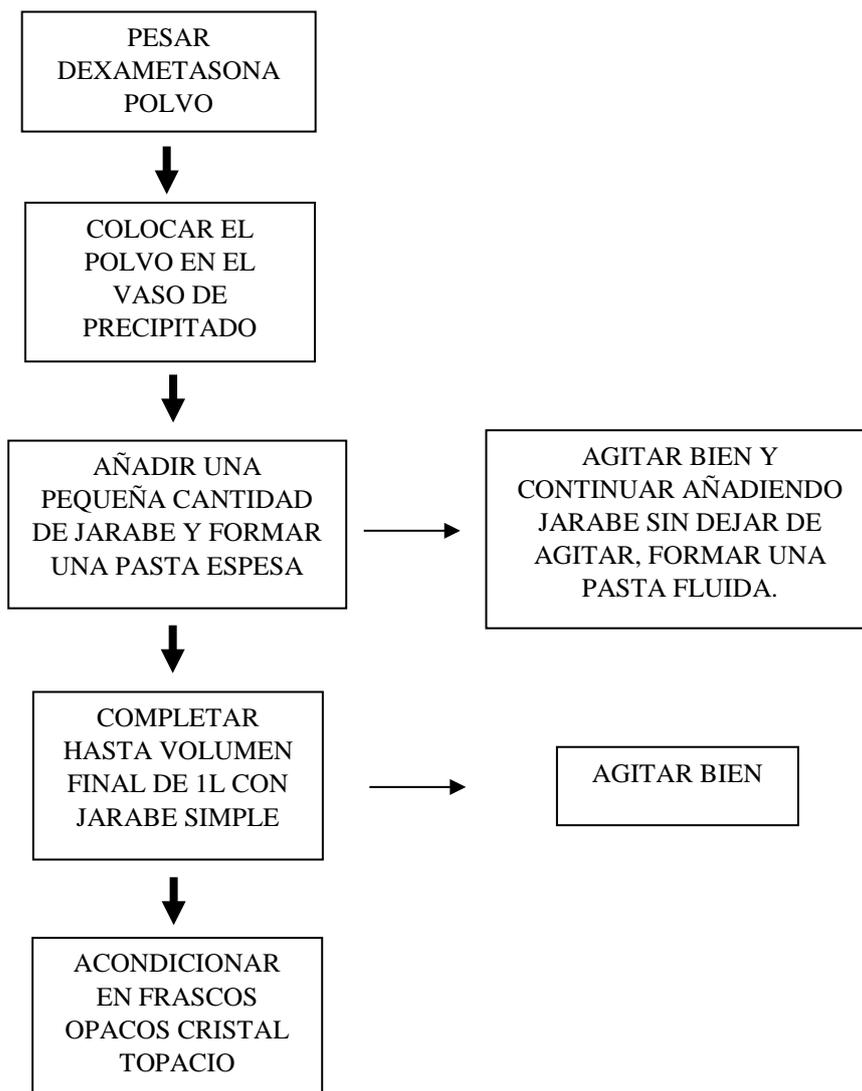
### 5.2 Elaboración de la Dexametasona 1mg/ml 15 ml suspensión

La elaboración de la Dexametasona en suspensión se llevará a cabo desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Cruces, bajo condiciones de ambiente controladas, bajo campana de flujo laminar y utilizando guantes durante su elaboración y acondicionamiento.

Se pesará la cantidad de polvo correspondiente de dexametasona. A continuación, se colocará el polvo en el vaso de precipitado y se irá añadiendo una pequeña cantidad de jarabe para formar una pasta espesa agitando bien la mezcla. Se continuará añadiendo jarabe sin dejar de agitar, hasta formar una pasta fluida. Completar con jarabe simple hasta un volumen final de 1L y agitar bien. Finalmente, acondicionar en frascos opacos de cristal topacio, ya que, el contenido debe estar protegido de la luz. (Ver flujograma).

La limpieza de los aparatos involucrados en la elaboración de Dexametasona 1mg/ml 15 ml en suspensión se realizará de acuerdo a los procedimientos internos del servicio. (PN/L/PG/002/01 y PN/L/PG/003/01). Asimismo, todos los aparatos utilizados en la elaboración de Dexametasona 1mg/ml 15 ml en suspensión presentan sus correspondientes certificados de calibración y mantenimiento (PN/L/PG/007/01 y PN/L/PG/014/01, PN/L/PG/013/01).

### Flujograma del proceso



### 5.3 Etiquetado

Todo medicamento en investigación utilizado en el ensayo clínico DEXAURP deberá ser sometido a un proceso de etiquetado para identificarlos adecuadamente y sin lugar a confusiones como medicamento en investigación.

Las etiquetas deberán cumplir las normas establecidas en el Anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación para el etiquetado de medicación en investigación (Directiva 2003/94/CE).

El etiquetado del medicamento en investigación se llevará a cabo desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Cruces.

La asignación del código de aleatorización al etiquetado se llevará a cabo según lo dispuesto en el protocolo del ensayo clínico.

Las etiquetas se presentarán en la lengua oficial del estado y contendrán como mínimo la siguiente información:

- Nombre del promotor, del Servicio de Farmacia o del investigador principal.
- Forma farmacéutica, vía de administración, concentración por unidad de dosificación.
- Número de lote.
- Código de referencia del EC (código de identificación), centro de ensayo y nombre del investigador principal.
- N° de identificación del sujeto/código de aleatorización.

“Muestras para investigación clínica”
Promotor:
Contenido y vía:
Lote:
Código Protocolo:
N° Eudract:
Investigador Principal:
Caducidad:
Entidad elaboradora:
<i>Agitar antes de usar</i>
<i>Conservar a temperatura ambiente, proteger de la luz</i>

## **6. CADUCIDAD Y CONSERVACIÓN**

Periodo de validez del producto: 3 meses.

Conservar en un lugar fresco y protegido de la luz.

## **7. DISPENSACIÓN**

La dispensación de la Dexametasona 1mg/ml 15 ml en suspensión se realizará de acuerdo a los procedimientos internos del Servicio de Farmacia.

**ANEXO 2.**



## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fortecortin 1 mg comprimidos

Fortecortin 4 mg comprimidos

Fortecortin 8 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fortecortin 1 mg comprimidos

Cada comprimido de Fortecortin 1 mg contiene:

Dexametasona ..... 1 mg

Excipientes: Contiene 44 mg de lactosa, ver sección 4.4

Fortecortin 4 mg comprimidos

Cada comprimido de Fortecortin 4 mg contiene:

Dexametasona ..... 4 mg

Excipientes: Contiene 44 mg de lactosa, ver sección 4.4

Fortecortin 8 mg comprimidos

Cada comprimido de Fortecortin 8 mg contiene:

Dexametasona ..... 8 mg

Excipientes: Contiene 88 mg de lactosa ver sección 4.4

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Fortecortin 1 mg comprimidos

Comprimido blanco, redondo, biconvexo, con una línea que atraviesa una cara y liso por la otra.

Fortecortin 4 mg comprimidos

Comprimido blanco, redondo, plano, de bordes biselados, con un "4" grabado en una cara y liso por la otra cara.

Fortecortin 8 mg comprimidos

Comprimido blanco, redondo, biconvexo, con un "8" grabado por una cara y liso por la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Procesos que requieran tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor, entre ellos:

**CORREO ELECTRONICO**

Sugerencias\_R@aeemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



Tras obtener una respuesta inicial favorable debe establecerse la dosis adecuada de mantenimiento, para ello debe disminuirse la dosis inicial de forma paulatina hasta alcanzar la dosis mínima con la cual se mantenga la respuesta terapéutica deseada. Los pacientes serán observados minuciosamente con el fin de detectar signos que puedan requerir ajustes de dosificación. La reducción de la dosis debería realizarse progresivamente. Del mismo modo, la suspensión del tratamiento siempre deberá de hacerse de forma progresiva.

Si después de la terapia inicial se considera necesario seguir con un tratamiento de mantenimiento, debe considerarse la posibilidad de seguir el tratamiento con prednisona/ prednisolona por producir menor supresión del córtex adrenal.

En caso de hipotiroidismo o cirrosis hepática, pueden ser suficientes dosis más bajas o que la dosis deba ser reducida.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El tratamiento con Fortecortín sólo se instaurará en situaciones claramente justificadas y, si es necesario, conjuntamente a terapia antiinfecciosa en los siguientes casos:

- Infecciones víricas agudas (ej. herpes zoster, herpes simple, varicela, queratitis herpética).
- Hepatitis crónica activa con antígeno HBsAG positivo.
- Entre 8 semanas antes y 2 semanas después de la vacunación profiláctica con una vacuna viva.
- Infecciones micóticas o parasitarias (ej. nemátodos).
- Poliomielitis.
- Linfadenitis post-vacunación con BCG.
- Infecciones bacterianas agudas y crónicas.
- En pacientes con antecedentes de tuberculosis (en caso de reactivación), administrar sólo bajo la protección de fármacos antituberculosos.

Además, el tratamiento con Fortecortín se realizará en situaciones claramente indicadas y, si es necesario, conjuntamente a tratamiento específico en los siguientes casos:

- Úlcera gástrica o intestinal.
- Osteoporosis severa.
- Hipertensión de difícil control.
- Diabetes mellitus de difícil control.
- Enfermedad psiquiátrica (incluido historial psiquiátrico).
- Glaucoma de ángulo abierto o cerrado.
- Úlceras o lesiones corneales.

Debido al riesgo de perforación intestinal, Fortecortín se administrará sólo en casos estrictamente necesarios y debidamente monitorizado en caso de:

- Colitis ulcerativa severa con perforación inminente.
- Diverticulitis.
- Enteroanastomosis (inmediatamente después de cirugía).

Los pacientes con signos de irritación peritoneal posteriores a la perforación gastrointestinal no deberán ser tratados con dosis altas de glucocorticoides.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dependiendo de las dosis y duración del tratamiento, la insuficiencia adrenocortical inducida por los glucocorticoides puede persistir durante meses y en casos individuales hasta un año después de suspender el tratamiento. En determinadas situaciones especiales de estrés físico durante el tratamiento con Fortecortín (accidentes, operaciones, partos etc.), puede ser necesario un incremento temporal de la dosis.

La insuficiencia adrenocortical aguda inducida por la terapia puede ser minimizada por una reducción lenta de la dosis si se planea la retirada.

El tratamiento con Fortecortín requiere monitorización regular de la presión arterial, especialmente cuando se utilizan dosis altas, así como en pacientes con dificultad para controlar la presión arterial.

Pacientes con insuficiencia cardíaca severa deben ser estrechamente monitorizados debido al posible riesgo de empeoramiento.

El tratamiento con Fortecortín puede ocultar signos y síntomas de una infección existente o en desarrollo haciendo difícil el diagnóstico.

El uso de dexametasona en tratamientos de larga duración, incluso en pequeñas cantidades, incrementa el riesgo de infecciones oportunistas.

La administración de vacunas inactivadas es, en principio, posible. Se debe, sin embargo, considerar que la reacción inmune y, por consiguiente, el resultado de la vacunación puede estar alterado cuando se administran dosis altas de corticoides.

Tratamientos de larga duración con Fortecortín requieren monitorización médica regular que deben incluir un seguimiento oftalmológico cada 3 meses.

Dosis altas de dexametasona requieren adecuados suplementos de potasio y restricciones de sodio; por ello se deberán monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Dependiendo de la duración y dosis del tratamiento se puede esperar un impacto negativo en el metabolismo del calcio por lo que se recomienda un tratamiento profiláctico para la osteoporosis. Esto es de aplicación sobretodo en presencia de factores de riesgo concomitantes como predisposición familiar, edad avanzada, post-menopausia, aporte inadecuado de calcio y proteínas, fumadores, consumos elevados de alcohol así como la falta de ejercicio físico. La profilaxis consiste en una adecuada ingesta de calcio y vitamina D y la realización de ejercicio físico. Deberá considerarse el tratamiento adicional con medicamentos en pacientes con osteoporosis.





**am**

Cuando se finalice o discontinúe el tratamiento de larga duración con corticoides deberán considerarse las siguientes situaciones de riesgo: exacerbación o recaída de enfermedad subyacente, insuficiencia adrenocortical aguda y síndrome de retirada de cortisona.

Enfermedades víricas específicas tales como varicela ó sarampión pueden ser particularmente severas en pacientes tratados con glucocorticoides. Los niños inmunodeprimidos y las personas que no hayan padecido sarampión o varicela se encuentran de manera particular en riesgo. Se deberá evitar el contacto con personas que padezcan varicela o herpes zoster. Si estas personas durante el tratamiento con Fortecortín entran en contacto con pacientes que padecen sarampión o varicela, se debe contactar con un médico, incluso si no presentan síntomas y se considerará la conveniencia de iniciar un tratamiento profiláctico.

#### Pacientes especiales:

Pacientes diabéticos en tratamiento con Fortecortin pueden requerir aumentar las dosis de insulina o antidiabéticos orales.

Debido al efecto negativo de los glucocorticoides sobre el crecimiento, su administración en niños debe estar estrictamente indicada debiéndose monitorizar de manera regular el crecimiento en longitud durante los tratamientos de larga duración.

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estrogénos (ej. inhibidores de la ovulación): se intensifica el efecto del corticoide.

Antiácidos: administración concomitante de hidróxido de aluminio o magnesio puede reducir la biodisponibilidad de la dexametasona.

Inductores enzimáticos CYP3A4 como la rifampicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos y primidona pueden reducir el efecto de los corticoides.

Inhibidores enzimáticos CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol pueden intensificar el efecto de los corticoides.

Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse reduciendo su eficacia.

Inhibidores ECA: se incrementa el riesgo de alteraciones hematológicas.

Glucósidos cardíacos: el efecto del glucósido puede intensificarse como resultado de la deficiencia de potasio.

Salureticos / laxantes: puede incrementarse la excreción de potasio.

Antidiabéticos: el efecto de reducción de glucosa en sangre puede verse reducido.

Derivados cumarínicos: puede reducirse el efecto anticoagulante.

AINES / antireumáticos, salicilatos e indometacina: se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Relajantes musculares no despolarizantes: puede prolongarse la relajación muscular.

Atropina y otros medicamentos anticolinérgicos: no se puede descartar un incremento adicional de la presión intraocular durante el tratamiento con Fortecortin.

Praziquantel: corticosteroides pueden provocar una disminución de praziquantel en sangre.

Cloroquina, hidroxicloroquina y mefloquina: existe un aumento del riesgo de miopatía y cardiomiopatía.

Somatropina: puede reducirse el efecto de la somatropina.

Protiterina: después de la administración de protiterina puede reducirse el aumento de TSH.

Ciclosporina: se elevan los niveles de ciclosporina en sangre con el consecuente riesgo de espasmo cerebral.

Anfotericina B: puede aumentarse el riesgo de hipokalemia

Alteraciones de pruebas de laboratorio: pueden inhibirse las reacciones dérmicas a los tests de alergia.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

Durante el embarazo, especialmente durante los tres primeros meses, se deberá iniciar el tratamiento solo después de valorar los posibles riesgos y beneficios involucrados.

No se pueden descartar alteraciones del crecimiento fetal en tratamientos de larga duración con corticoides durante el embarazo. En estudios con animales, la dexametasona induce paladar hendido (ver sección 5.3). El incremento de riesgo de formación de paladar hendido en fetos humanos debido a la administración de glucocorticoides durante el primer trimestre del embarazo está siendo estudiado. Si el tratamiento con glucocorticoides se produce al final del embarazo, existe un riesgo de atrofia del córtex adrenal del feto que puede requerir una terapia sustitutiva de reducción gradual en el neonato.

Los glucocorticoides son excretados en la leche materna. No se conoce daño alguno en el niño amamantado con leche materna. De todas maneras la administración de glucocorticoides durante la lactancia deberá ser indicada expresamente. Si la enfermedad requiere altas dosis de dexametasona es recomendable destetar al lactante.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Dependiendo de la dosis y duración del tratamiento, pueden producirse las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Leucocitosis moderada, linfopenia, eosinopenia y poliglobulia.

Trastornos del sistema nervioso:

Pseudotumor cerebral (especialmente en niños), manifestaciones de epilepsia latente, incremento de la tendencia de espasmos en pacientes con epilepsia manifiesta.

Trastornos oculares:

Cataratas en particular en conjunción con opacidades subcapsulares posteriores, glaucoma, empeoramiento de los síntomas de úlceras corneales, facilitación de inflamaciones oculares de tipo vírico, fúngico y bacteriano.

Trastornos gastrointestinales:

Úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Estrías rojas, atrofia, telangiectasias, fragilidad capilar, petequias, equimosis, hipertrichosis, acné esteroideo, retraso en la cicatrización de heridas, dermatitis rosaceiforme (perioral), cambios en la pigmentación de la piel, reacciones de hipersensibilidad, ej. rash medicamentoso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Atrofia muscular y debilidad, osteoporosis (dosis dependiente, puede ocurrir incluso después de tratamientos de corta duración), osteonecrosis aséptica (cabeza del humero y fémur), rupturas tendinosas.

Trastornos endocrinos:

Supresión adrenal y inducción de síndrome de Cushing (cara de luna llena, adiposidad troncular y plétora), disminución de tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, retraso de crecimiento en los niños, alteración de la secreción de hormonas sexuales (menstruación irregular o amenorrea, impotencia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Aumento de peso, hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia, retención de sodio con edema, incremento de la excreción de potasio (arritmia).

Trastornos vasculares:

Hipertensión, riesgo aumentado de arteriosclerosis y trombosis, vasculitis (también como un síntoma de retirada después de un tratamiento de largo duración).

Trastornos del sistema inmunológico:

Alteración de la defensa inmunológica, enmascaramiento de infecciones, exacerbación de infecciones latentes, reacciones alérgicas.

Trastornos psiquiátricos:

Depresión, irritabilidad, euforia, aumento del apetito y actividad, psicosis, alteraciones del sueño.

**Nota:**

La disminución excesivamente rápida de la dosis después de un tratamiento de larga duración puede causar síntomas como dolores musculares y articulares.

#### 4.9 Sobredosis

No se conocen intoxicaciones agudas con dexametasona administrada por vía oral. En casos de sobredosificación crónica puede aparecer una intensificación de las reacciones adversas descritas (ver sección 4.8), especialmente las relacionadas con el sistema endocrino, el metabolismo y el equilibrio electrolítico.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Glucocorticoides. Dexametasona.  
Código ATC: H02AB02

La dexametasona es un glucocorticoide fluorado con acciones antiinflamatoria e inmunosupresora muy elevadas y escasa acción mineralocorticoide. Los corticoides inhiben la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que median en los procesos vasculares y celulares de la inflamación, así como en la respuesta inmunológica. Esto se traduce en que reducen la vasodilatación, disminuyen el exudado de fluido, la actividad leucocitaria, la agregación y desgranulación de los neutrófilos, la liberación de enzimas hidrolíticos por los lisosomas, la producción de radicales libres de tipo superóxido y el número de vasos sanguíneos (con menor fibrosis) en los procesos crónicos. Las dos acciones se corresponden con un mismo mecanismo que consiste en la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A2, enzima que libera los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos.

La dexametasona posee una duración de acción larga y un efecto glucocorticoide 7,5 veces mayor que el de prednisona o prednisolona y 30 veces mayor que el de la hidrocortisona.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### *Absorción*

La dexametasona se absorbe rápida y casi completamente en el estómago y en el intestino delgado después de su administración por vía oral. La biodisponibilidad tras administración oral es del 80-90%. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 y 2 horas después de su administración.

#### *Distribución*

Se une de forma dosis-dependiente a la albúmina plasmática. A altas dosis, la mayoría circula libremente en plasma sanguíneo y en casos de hipoalbuminemia, aumenta la proporción de corticoide no unido a proteínas (activo).

#### *Metabolismo*

La semivida de eliminación plasmática media de la dexametasona en adultos es aproximadamente de 250 minutos (+ 80 minutos). Debido a que la semivida de eliminación supera las 36 horas, la administración diaria continuada de dexametasona puede provocar acumulaciones y sobredosis.

#### *Eliminación*

La dexametasona se excreta principalmente por vía renal en forma de alcohol de dexametasona libre. Metabolización de la dexametasona puede tener también lugar hasta cierto punto. Los metabolitos son principalmente excretados vía renal en forma de glucuronatos o sulfatos. La insuficiencia renal no afecta significativamente la excreción de dexametasona. En cambio, en trastornos severos de la función hepática, la semivida de eliminación se encuentra aumentada.



### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### *Toxicidad aguda:*

Los glucocorticoides poseen una toxicidad aguda muy baja. Dentro de los primeros siete días y tras una administración única oral de dexametasona, la DL<sub>50</sub> fue alrededor de 16 g/kg de peso corporal en el ratón y alrededor de 3 g/kg de peso corporal en la rata. Después de una dosis única subcutánea, la DL<sub>50</sub> fue en ratones de aprox. 700 mg dexametasona/Kg de peso corporal y de aprox. 120 mg/kg de peso corporal en ratas en los primeros siete días. Tras observación durante un periodo de 21 días, los valores disminuyeron y esta disminución se interpreta como consecuencia de enfermedades infecciosas severas causadas por la inmunosupresión inducida por los glucocorticoides.

#### *Toxicidad crónica:*

No se poseen datos sobre la exposición a toxicidad crónica en humanos o animales. Asimismo, no se han descrito síntomas de intoxicación causados por corticoides. Sin embargo, es probable que el tratamiento de larga duración en humanos y a dosis superiores a 1.5 mg/día produzca acusadas reacciones adversas (ver sección 4.8).

#### *Potencial mutagénico y teratogénico:*

Los resultados de investigaciones realizadas con glucocorticoides no han mostrado propiedades genotóxicas clínicamente relevantes.

#### *Toxicidad en la reproducción:*

En animales de experimentación dexametasona causó paladar hendido y, en menor medida, otras malformaciones en ratas, ratones, conejos y perros. Se observó alteración del crecimiento intrauterino.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Fortecortín 1 mg comprimidos:

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio

#### Fortecortín 4 y 8 mg comprimidos:

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco, povidona y estearato de magnesio.

### 6.2 Incompatibilidades

No procede

### 6.3 Periodo de validez

#### Fortecortín 1 mg comprimidos:

5 años

#### Fortecortín 4 y 8 mg comprimidos:

3 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No se precisan condiciones especiales de conservación.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Fortecortín 1 mg comprimidos:  
Envases conteniendo 30 y 500 comprimidos  
Placa PVC/Aluminio

Fortecortín 4 y 8 mg comprimidos:  
Envases conteniendo 30 comprimidos.  
Placa de blister PVC/PVDC/Aluminio.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck. S.L.  
María de Molina, 40  
28006 Madrid

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Fortecortín 1 mg comprimidos: EN.32.224  
Fortecortín 4 mg comprimidos: 70032  
Fortecortín 8 mg comprimidos: 70078

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fortecortín 1 mg comprimidos: 25/06/1959  
Fortecortín 4 y 8 mg comprimidos: 22/09/2008

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2010

# estilsona gotas gotas 13,3 mg/ml

## COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión contiene: 13,30 mg de esteaglatato de prednisolona (DCI), excipientes: polisorbato 80, manitol, dioctilsulfosuccinato de sodio, edetato de disodio, povidona, metilparahidroxibenzoato de sodio, citrato de sodio y agua purificada, c.s.

## DATOS CLÍNICOS

### DATOS CLÍNICOS - Indicaciones Terapéuticas de estilsona gotas gotas 13,3 mg/ml

Asma bronquial y otras alergopatías, artritis reumatoide y otras colagenopatías, dermatitis y dermatosis (eccema subagudo y crónico, psoriasis, pénfigo, etc.) y todas aquellas afecciones susceptibles de tratamiento cortisónico.

### DATOS CLÍNICOS - Posología y administración de estilsona gotas gotas 13,3 mg/ml

La dosis deberá ser establecida por el médico según las características y severidad del proceso, aconsejándose como dosis media la de 1 mg de prednisolona (0,15 ml de suspensión o 6 gotas si se utiliza el gotero que se acompaña) por kg de peso y día. Esta dosis se administrará en dos tomas al día, cada 12 horas, pudiendo usarse leche, caldo, zumo de naranja, etc.

Normas para la correcta administración del preparado:

Es importante agitar bien el frasco antes de extraer las gotas, con objeto de conseguir una suspensión homogénea y, por tanto, una dosificación correcta.

El gotero que se acompaña proporciona 40 gotas por ml. No utilice otros goteros ya que podrían proporcionar un número distinto de gotas.

### DATOS CLÍNICOS - Contraindicaciones de estilsona gotas gotas 13,3 mg/ml

Tuberculosis activa, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial grave, antecedentes de úlcera gastroduodenal, diabetes grave, antecedentes de afección psiquiátrica, tromboembolismo reciente, queratitis herpética y embarazo.

### DATOS CLÍNICOS - Advertencias y Precauciones de estilsona gotas gotas 13,3 mg/ml

Las precauciones a observar durante el tratamiento son las mismas que para cualquier derivado cortisónico. Es indispensable que el tratamiento no se suspenda bruscamente por lo que las dosis deben

reducirse de una manera gradual.

#### **DATOS CLÍNICOS - Advertencias y Precauciones de estilsona gotas gotas 13,3 mg/ml**

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

#### **DATOS CLÍNICOS - Reacciones Adversas de estilsona gotas gotas 13,3 mg/ml**

En tratamientos prolongados, los corticosteroides pueden dar lugar a la aparición de los síntomas del hipercorticismos: distribución irregular de las grasas, hirsutismo y aparición de estrías cutáneas.

#### **DATOS CLÍNICOS - Sobredosificación de estilsona gotas gotas 13,3 mg/ml**

En las sobredosificaciones accidentales pueden aparecer alteraciones transitorias del SNC, hiperglicemia e hipertensión. No existe tratamiento específico sino únicamente sintomático.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono: 915 62 04 20.

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

ESTILSONA es un corticosteroide sintético que posee unas interesantes y ventajosas propiedades confirmadas tanto por la experiencia farmacológica como clínica. En particular, los ensayos sobre la actividad antiinflamatoria y protectora capilar han demostrado una actividad gradual y prolongada, lo que garantiza la protección del paciente con menor número de administraciones diarias.

ESTILSONA Gotas tiene especial interés en pediatría, dada la comodidad de administración y su aceptación, incluso en los lactantes.

#### **DATOS FARMACÉUTICOS**

##### **DATOS FARMACÉUTICOS - Incompatibilidades de estilsona gotas gotas 13,3 mg/ml**

No debe administrarse con otros corticosteroides.

##### **Dispensación y comercialización - Presentación, PVP y condiciones de dispensación**

Envase:	Comercializado	Situación	PVL	PVP	CN
Env. con 1 frasco de 10 ml [ TLD ○ ] [F]	Si	Alta	2.75€	4.29€	653619
Env. con 1 frasco de 10 ml [ TLD ○ ]	Si	Anulado	2.56€	4.0€	656762



## FICHA TÉCNICA

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

DACORTÍN 30 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 30 mg de prednisona (DCI)

Ver relación de excipientes en el apartado 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Son comprimidos oblongos de color blanco y caras abombadas. La cara superior presenta una ranura central transversal con el número "15" grabado a cada lado de la ranura. La cara inferior contiene dos ranuras que dividen el comprimido en tres partes; cada una de ellas lleva grabado el número "10".

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Patologías que requieran tratamiento sistémico con glucocorticoides. Éstas incluyen, dependiendo del tipo y severidad:

**Terapia sustitutiva:**

- Enfermedad de Addison.
- Síndrome adrenogenital (después del período de crecimiento).

**Enfermedades reumáticas:**

Procesos reumáticos articulares y musculares agudos y crónicos, tales como:

- Polimialgia reumática con o sin arteritis temporal detectable.
- Arteritis temporal.
- Fases activas de colagenosis: lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, periarteritis nodosa y otras formas de vasculitis, polimiositis, dermatomiositis, excepto las directamente inducidas por patógenos, formas viscerales de esclerosis sistémica progresiva, policondritis recidivante.
- Poliartrosis crónica: fases inflamatorias altamente activas y formas especiales, ej. formas que toman un curso rápidamente destructivo y/o presentan manifestaciones viscerales.
- Fiebre reumática cuando sea necesario según el curso de la enfermedad.
- Púrpura reumática.

**Enfermedades bronquiales y pulmonares:**

- Asma bronquial. Se recomienda la administración concomitante de broncodilatadores.
- Enfermedades intersticiales pulmonares como la fibrosis pulmonar.
- Status asmático.

**Enfermedades dermatológicas:**

Enfermedades dermatológicas en las que debido a su severidad o a la intervención de zonas profundas de la piel, no se pueden tratar adecuadamente con corticoides de aplicación externa como en:

- Dermatitis alérgica con paso sistémico si está afectado más de 20% de la superficie corporal (urticaria aguda severa, edema de Quincke, síndrome de Lyell, exantema severo inducido por fármacos).
- Dermatitis inflamatoria: severa, dermatitis de áreas extensas, liquen rojo exantemático, eritrodermia, síndrome de Sweet, enfermedades granulomatosas de la piel.
- Otras enfermedades dermatológicas: neuralgia postzostérica, reacción de Jarisch-Herxheimer en el tratamiento de la sífilis con penicilina, hemangioma cavernoso, enfermedad de Behçet, pioderma gangrenoso.
- Pénfigos, penfigoide bulloso.

#### **Enfermedades hematológicas/ Terapia tumoral:**

- Anemia hemolítica autoinmune.
- Púrpura trombocitopénica.
- Trombocitopenia.
- Leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfática crónica, enfermedad de Waldenström, mieloma múltiple (uso dentro del marco de la poliquimioterapia).
- Tratamiento paliativo de enfermedades malignas. (La prednisona puede ser administrada para el alivio de síntomas como inapetencia, anorexia y debilidad general en enfermedades malignas avanzadas tras el agotamiento de otras posibilidades terapéuticas específicas. Se pueden encontrar detalles en la literatura específica del tema).
- Agranulocitosis.
- Periodos pre y post- trasplante de órganos.

#### **Enfermedades del tracto gastrointestinal y del hígado:**

- Colitis ulcerosa.
- Hepatitis
- Hepatitis crónica autoinmune agresiva

#### **Enfermedades de los riñones y tracto urinario eferente:**

- Glomerulonefritis con cambios mínimos.
- Glomerulonefritis membranosa, si se requiere en combinación con fármacos citostáticos.
- Glomerulonefritis proliferativa extracapilar (glomerulonefritis rápidamente progresiva). Tratamiento masivo con altas dosis, generalmente en combinación con fármacos citostáticos; en el síndrome de Goodpasture reducción y cese del tratamiento, en todas las otras formas tratamiento a largo plazo.
- Fibrosis retroperitoneal idiopática.
- Síndrome nefrótico.

#### **Enfermedades oftalmológicas:**

- Conjuntivitis alérgica.
- Queratitis, iritis, iridociclitis, coriorretinitis

## **4.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis depende del tipo y severidad de la enfermedad y de la respuesta individual del paciente. A modo de ejemplo se pueden considerar apropiadas las siguientes guías de dosificación:

#### **Enfermedades reumáticas:**

Poliartritis crónica: de 1 a 3 comprimidos (30 mg- 90 mg) al día.

Lupus eritematoso: de 1 a 3 comprimidos (30 mg- 90 mg) al día.

**Enfermedades bronquiales y pulmonares:**

Asma bronquial: de 1/2 a 2 comprimidos (15 mg - 60 mg) al día.

Status asmático: 2 comprimidos (60 mg) al día.

Fibrosis pulmonar: 2 comprimidos (60 mg) al día.

**Enfermedades hematológicas/Terapia tumoral:**

Anemia hemolítica: de 1 a 3 comprimidos (30 mg - 90 mg) al día.

Agranulocitosis: de 1 a 3 comprimidos (30 mg - 90 mg) al día.

Procesos proliferativos de la médula ósea: hasta 4-5 comprimidos (120- 150 mg) al día.

Enfermedad de Hodgkin: 40 mg por m<sup>2</sup> y día en terapia combinada con citostáticos.

Trasplantes de órganos:

- de riñón: de 3 a 10 comprimidos (90 mg - 300 mg) al día.

- de córnea: de 1 a 2 comprimidos (30 mg - 60 mg) al día.

**Enfermedades del tracto gastrointestinal y del hígado:**

Hepatitis crónica autoinmune agresiva: 2 comprimidos (60 mg) al día, reduciéndose progresivamente hasta ½ comprimido (15 mg) al día (en terapia combinada con azatioprina).

Colitis ulcerosa: de 1 a 2 comprimidos (30-60 mg) al día, reduciéndose posteriormente a ¼ comprimido al día.

**Enfermedades de los riñones y tracto urinario eferente:**

Síndrome nefrótico: de 2 a 3 comprimidos (60-90 mg) al día.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva: 3 comprimidos (90 mg) al día durante una semana, 2 comprimidos (60 mg) durante las dos siguientes y después disminución de la dosis progresivamente.

**Terapia farmacológica:**

*Dosificación en niños (dosis diarias):*

Tratamiento con dosis altas: 2-3 mg prednisona/Kg peso corporal.

Tratamiento con dosis intermedias: 1 mg prednisona/Kg peso corporal

Dosis de mantenimiento: 0,25 mg prednisona/Kg peso corporal

En niños (período de crecimiento) el tratamiento debería ser generalmente alternante o intermitente.

**Reducción de la dosis:**

En tratamientos prolongados, la dosis de mantenimiento debería ser lo más baja posible. Se pueden utilizar los siguientes esquemas a modo de orientación para la reducción de la dosis junto con la monitorización de la actividad de la enfermedad :

Superior a 30 mg	reducción de	10 mg	cada 2 -5 días
Entre 30 y 15 mg	reducción de	5 mg	cada semana
Entre 15 y 10 mg	reducción de	2,5 mg	cada 1 - 2 semanas
Entre 10 y 6 mg	reducción de	1 mg	cada 2 - 4 semanas
Menor a 6 mg	reducción de	0,5 mg	cada 4 - 8 semanas

En situaciones de extraordinario estrés físico, por ejemplo en enfermedades febriles, accidentes o intervenciones quirúrgicas puede ser preciso durante el tratamiento aumentar temporalmente la dosis diaria de corticoides.



am

En ancianos la relación riesgo/beneficio debe ser cuidadosamente ponderada y reacciones adversas como la osteoporosis deben ser tenidas en cuenta. En los niños, en la fase de crecimiento, el tratamiento, si es posible, debe ser intermitente o alternante.

#### **Modo y duración de la administración:**

Como norma general, la dosis diaria debe repartirse en 3 o 4 tomas con preferencia después de las comidas y al acostarse. En determinados casos puede ser administrada en forma de dosis única por la mañana. Dependiendo del cuadro clínico y de la reacción individual del paciente tratado, la posibilidad de iniciar un tratamiento alternante debe ser evaluada.

Los comprimidos se toman enteros con suficiente líquido.

Tan pronto se consigue un resultado terapéutico satisfactorio, la dosis debe reducirse hasta llegar a la dosis de mantenimiento necesaria o hasta finalizar el tratamiento. Si es preciso, con la monitorización del mecanismo de retroalimentación adrenal.

Los comprimidos de 30 mg presentan una ranura en una cara y dos ranuras en la otra para poder fraccionar el comprimido en varias fracciones según corresponda.

Para evitar la presentación de efectos de carencia, Dacortín 30 mg no debe suprimirse rápidamente, sino que la dosificación se irá reduciendo progresivamente.

#### **4.3. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la prednisona o a uno de sus excipientes.

No hay otras contraindicaciones para el tratamiento de corta duración en indicaciones vitales.

En el tratamiento de larga duración existe alguna contraindicación absoluta:

- Infecciones víricas agudas (ej. herpes simple, herpes zoster, varicela).
- Período aproximado de entre 8 semanas antes a 2 semanas después de una vacuna profiláctica.

Se consideran contraindicaciones relativas si junto con el tratamiento esteroideo existe otra enfermedad que puede ser activada o empeorada debido a este tratamiento. Estas contraindicaciones no se consideran si la segunda enfermedad puede ser compensada mediante un tratamiento apropiado en el sentido de que la relación beneficio/riesgo sea favorable:

- Úlcera péptica: tratamiento concomitante con agentes antiulcerosos.
- Infecciones bacterianas agudas y crónicas: tratamiento antibiótico específico; en presencia de historial de tuberculosis (reactivación cavernosa) usar sólo bajo la protección de fármacos antituberculosos.
- Micosis sistémicas: tratamiento concomitante antimicótico.
- Hipertensión de difícil control: combinación de tratamiento antihipertensivo y controles regulares.
- Diabetes mellitus: monitorización clínica y adaptación del tratamiento antidiabético.
- Osteoporosis: administración concomitante de calcio y, cuando se requiera, vitamina D. En la osteoporosis severa sólo se ha de administrar en indicaciones vitales o durante un corto periodo.
- Historial psiquiátrico: monitorización neurológica.



- Osteomalacia
- Glaucoma de ángulo estrecho y ancho: monitorización oftalmológica y terapia.

#### 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento tiene lugar un intercambio negativo de iones de calcio en el organismo, por lo que se recomienda un tratamiento de profilaxis de la osteoporosis.

Esto se debe tener en cuenta especialmente, si el paciente presenta los siguientes factores de riesgo: predisposición familiar, edad avanzada, post-menopausia, aporte insuficiente de albúmina y calcio en la dieta diaria, fumadores importantes, así como ausencia de actividad física.

Las medidas preventivas consisten en ingerir suficiente calcio y vitamina D (leche, huevos, pescado) y realizar una actividad física. Si fuera conveniente, se podría administrar una profilaxis medicamentosa (calcio, vitamina D y para las mujeres, la sustitución hormonal con estrógenos). Como medida suplementaria, se puede administrar un tratamiento farmacológico a pacientes con factores de riesgo asociados a osteoporosis.

En tratamientos prolongados están indicados controles médicos regulares (incluyendo controles oftalmológicos a intervalos de 3 meses); se deben asegurar con dosis comparativamente elevadas, suplementos adecuados de potasio y restricciones de sodio; los niveles séricos de potasio deben ser monitorizados. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa está indicada una cuidadosa monitorización.

En el hipotiroidismo o en la cirrosis hepática, dosis comparativamente bajas pueden ser suficientes o puede ser necesaria una reducción de la dosis.

Debe tenerse en cuenta que la utilización continuada de prednisona en la población pediátrica puede producir pancreatitis aguda grave. También se han observado casos de incrementos de la presión intracraneal que puede dar síntomas de tipo cefalea, pérdida de visión, parálisis oculomotora y papiledema.

Se deberían considerar los siguientes factores de riesgo en el momento de la finalización o discontinuación del tratamiento prolongado: exacerbación o recaída de una enfermedad subyacente, insuficiencia adrenocortical aguda (particularmente en situaciones de estrés, ej. durante infecciones, tras accidentes, aumento de actividad física), síndrome de retirada de cortisona.

Enfermedades víricas especiales (varicela y sarampión) pueden tomar un curso particularmente severo en pacientes tratados con glucocorticoides. Los niños inmunodeprimidos y las personas que todavía no han padecido sarampión o varicela tienen un particular riesgo. En el caso de que estos pacientes tengan contacto durante el tratamiento con personas que sufren de sarampión o varicela, deberá iniciarse un tratamiento preventivo cuando se requiera.

Influencia en los métodos exploratorios: algunas reacciones cutáneas pueden quedar inhibidas en los tests de alergia.

Se informa a los deportistas de que el medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

#### 4.5 INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La acción de prednisona puede verse afectada por la administración de los siguientes fármacos:

- Inductores enzimáticos: El efecto de los corticosteroides puede reducirse si se administran simultáneamente carbamazepina, rifampicina, fenitoína o barbitúricos.
- Inhibidores enzimáticos: El efecto de los corticosteroides puede verse aumentado con la administración de inhibidores enzimáticos como eritromicina o ketoconazol.
- Estrógenos: El empleo concomitante de estrógenos puede alterar el metabolismo de los corticosteroides, incluida la metilprednisolona. Las necesidades de corticosteroides pueden reducirse en pacientes que toman estrógenos (por ejemplo, anticonceptivos).
- Antiácidos (aluminio y magnesio): Posible disminución de los niveles plasmáticos de prednisona, con posible reducción de su actividad, por disminución de su absorción.

La administración de prednisona puede afectar a la acción de los siguientes fármacos:

- Digitalícos: En caso de administración simultánea de prednisona y glucósidos digitalícos debe tenerse en cuenta que el efecto de éstos puede potenciarse por la hipocaliemia.
- Relajantes musculares: El uso de relajantes musculares no despolarizantes en pacientes tratados con corticosteroides sistémicos, puede producir una relajación prolongada (ver Reacciones Adversas).
- Diuréticos: La administración concomitante de diuréticos puede aumentar la excreción de potasio.
- Anfotericina B: Los corticosteroides pueden potenciar la hipokalemia ocasionada por la anfotericina B.
- Antidiabéticos: Los glucocorticoides pueden reducir el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos.
- Anticoagulantes: Los glucocorticoides pueden reducir el efecto anticoagulante de los derivados de la cumarina.
- Ciclosporina: Debido a la inhibición mutua del metabolismo, ciclosporina y prednisona no deben ser administrados conjuntamente, ya que puede incrementarse el riesgo de aparición de convulsiones cerebrales.
- Ciclofosfamida: La administración conjunta de ciclofosfamida con prednisona puede dar lugar a variaciones en los niveles plasmáticos de ciclofosfamida, pudiendo reducir o aumentar la actividad terapéutica.
- Antiinflamatorios no esteroideos: La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos o de agentes antirreumáticos (p. ej., ácido acetil salicílico, indometacina) puede incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- Las reacciones dérmicas a los tests de alergia podrían verse afectadas.

#### 4.6 EMBARAZO Y LACTANCIA

Los estudios en animales han registrado toxicidad reproductiva (ver apartado 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Hasta la fecha, la utilización de prednisona en mujeres embarazadas no se ha asociado a efectos adversos en el feto o recién nacido, sin embargo, no se pueden excluir los trastornos de crecimiento intrauterino causados por los glucocorticoides en tratamientos prolongados. En el caso de tratamientos cercanos al final del embarazo, existe riesgo de atrofia del córtex adrenal fetal, que requerirá de una terapia de sustitución en el recién nacido.

Durante el embarazo o en caso de que exista posibilidad de embarazo, el tratamiento debe limitarse a los casos absolutamente necesarios (tratamientos de restauración hormonal, etc). La prednisona y la prednisolona se han utilizado con éxito para prevenir el distres respiratorio en prematuros nacidos entre la semana 28 y 36 de gestación. La mujer embarazada debe consultar al médico en caso de aparición de síntomas de enfermedades agudas: infecciosas, digestivas o alteraciones psíquicas.



Los glucocorticoides se excretan con la leche materna, aunque la prednisona se excreta en mínimas cantidades. No se ha reportado ningún caso de daño en el niño, sin embargo, tratamientos prolongados con dosis elevadas pudieran afectar a la función adrenal del lactante, por lo que se recomienda monitorización del mismo. No obstante, durante el periodo de lactancia, sólo se administrarán glucocorticoides en casos de clara necesidad. Si se requieren dosis muy elevadas por razones terapéuticas, se debe interrumpir la lactancia.

#### 4.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

Debido a que en tratamientos prolongados con glucocorticoides puede producirse una disminución de la agudeza visual por opacificación del cristalino, en algunos casos podría verse afectada la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

#### 4.8 REACCIONES ADVERSAS

En tratamientos de corta duración con prednisona la incidencia de aparición de reacciones adversas es baja. No obstante deberá tenerse en cuenta la posible aparición de úlceras gástricas y duodenales (con frecuencia debidas al estrés), que pueden seguir un curso asintomático, así como una reducción de la tolerancia a la glucosa y una menor resistencia a las infecciones.

En caso de tratamientos de larga duración con glucocorticoides pueden aparecer los siguientes efectos secundarios:

- Sistema endocrino: Síndrome de Cushing. Obesidad faciotroncular con cara de luna llena, alteraciones en la secreción de hormonas sexuales (amenorrea, hirsutismo, impotencia).
- Dermatológicos: Acné esteroideo, retrasos en el tiempo de cicatrización de heridas, aparición de estrías.
- Sistema musculoesquelético: Atrofia y debilidad muscular, osteoporosis.
- Oftalmológicos: Glaucoma, cataratas.
- Sistema nervioso central: Depresión, irritabilidad, euforia, aumento del apetito y vigor, pseudotumor cerebral, manifestaciones de epilepsia latente.
- Sistema digestivo: Úlceras gástricas y duodenales, hemorragias gastrointestinales.
- Metabolismo: Reducción de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus. Alteraciones electrolíticas tales como retención de sodio con formación de edemas y excreción aumentada de potasio. Inactividad o atrofia del córtex adrenal, retraso de crecimiento en los niños.
- Sistema cardiovascular: Hipertensión arterial.
- Sistema inmunitario y hematopoyético: Linfopenia, eosinopenia, policitemia, empeoramiento de los procesos inmunes, enmascaramiento de infecciones.

Se tendrá en cuenta que si se realiza una reducción demasiado rápida de la dosis en tratamientos de larga duración podría darse alguno de los siguientes síntomas: mialgias, artralgias, disnea, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, hipotensión, hipoglucemia o insuficiencia adrenocortical aguda que puede llegar a ser fatal.

#### 4.9 SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen intoxicaciones agudas con prednisona. En el caso de sobredosis se espera que ocurran en mayor grado las reacciones adversas (ver sección 4.8), especialmente del sistema endocrinológico, metabolismo y balance electrolítico.

La sobredosis puede provocar excitación, ansiedad, depresión, confusión mental, espasmos o hemorragias gastrointestinales, hiperglucemia, hipertensión arterial y edema. El tratamiento debe incluir medidas para contrarrestar la sintomatología, oxígeno, fluidoterapia, correcta ingesta de

líquidos y mantenimiento de la temperatura corporal. Deberán monitorizarse de forma estrecha los niveles de electrolitos en sangre y orina, especialmente en lo que respecta a los niveles de sodio y potasio. Por otra parte, la administración de barbitúricos pueden reducir la vida media plasmática de la prednisona.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Código ATC: H02AB

Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides sistémicos solos: Glucocorticoides.

El glucocorticoide no fluorado prednisona se utiliza en tratamientos sistémicos y afecta, dependiendo de la dosis, al metabolismo de casi todos los tejidos. Desde el punto de vista fisiológico, este efecto es vital para el mantenimiento de la homeostasis del organismo en reposo y en esfuerzo, así como para la regulación de las actividades del sistema inmunológico.

En el caso de la insuficiencia del córtex adrenal, la prednisona puede sustituir a la hidrocortisona endógena. Influencia (a través de otros factores) el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. El efecto de 5 mg de prednisona es equivalente al de 20 mg de hidrocortisona. Debido al escaso efecto mineralocorticoide de la prednisona, es necesario administrar un mineralocorticoide adicional en el tratamiento sustitutivo en caso de insuficiencia adrenocortical.

En el síndrome adrenogenital, la prednisona sustituye al cortisol que falta debido al defecto de un enzima e inhibe la excesiva formación de corticotropina de la hipófisis, así como de andrógenos por el córtex adrenal. Si el defecto enzimático afecta también a la síntesis de mineralocorticoides, éste deberá también ser adicionalmente sustituido.

A dosis mayores a las necesarias para la sustitución, la prednisona tiene un rápido efecto antiflogístico (antiexudativo y antiproliferativo) y un retrasado efecto inmunosupresor. Inhibe la quimiotaxis y actividad de las células del sistema inmunológico, así como la liberación y efecto de mediadores de la inflamación y reacciones inmunes, ej. enzimas lisosomales, prostaglandinas y leucotrienos. En la obstrucción bronquial se potencia el efecto de los broncodilatadores betamiméticos (efecto permisivo). El tratamiento prolongado con altas dosis lleva a la involución del sistema inmunológico y del córtex adrenal. El efecto mineralotrópico, que la hidrocortisona claramente posee y que es aún detectable en la prednisona, puede requerir de la monitorización de los electrolitos séricos.

El efecto de la prednisona en la obstrucción de las vías aéreas está esencialmente basado en la inhibición de los procesos inflamatorios, supresión o prevención del edema de mucosa, inhibición de la obstrucción bronquial, inhibición o restricción de la producción de moco, así como en la reducción de la viscosidad del moco. Estos efectos se deben a los siguientes mecanismos: cierre vascular y estabilización de la membrana, normalización de la respuesta de la musculatura bronquial a los  $\beta_2$ -simpaticomiméticos, que han sido reducidos debido al permanente uso, atenuación de la reacción de tipo I desde la segunda semana de inicio del tratamiento.

### 5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

#### *Absorción*

La prednisona se absorbe rápida y casi completamente después de su administración por vía oral, la concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 y 2 horas después de su administración.

#### *Distribución*

Se une de forma reversible a la transcortina y a la albúmina plasmática y se distribuye por el organismo de forma amplia. Su volumen aparente de distribución va de 0,4 a 11/kg.

#### *Metabolismo*

Entre el 80 y el 100% de la prednisona sufre efecto de primer paso hepático y es metabolizada a prednisolona, para ser activa. Esta se metaboliza predominantemente en el hígado, un 70 % por glucuronidación y alrededor del 30% por sulfatación. Se produce una conversión parcial a 11 $\beta$ , 17 $\beta$ -dihidroxiandrost-1, 4-dien-3-ona y a 1,4-regnadien-20-ol, metabolitos hormonalmente inactivos. La prednisona y prednisolona pasan a la leche materna en pequeña cantidad (0,07-0,23% de la dosis). La relación concentración en leche/plasma aumenta con dosis mayores (25% de la concentración sérica en la leche a la dosis de 80mg/día de prednisolona).

#### *Eliminación*

La eliminación se realiza principalmente por vía renal. Sólo una mínima proporción de prednisona aparece en la orina de forma inalterada. La semivida de eliminación plasmática es de unas 3 horas pero su semivida biológica asciende a 18-36 h.

En caso de que existan trastornos severos de la función hepática la semivida se encuentra aumentada.

### **5.3. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

#### *Toxicidad aguda:*

En estudios de toxicidad aguda realizados con prednisolona y prednisona en ratas, la DL50 fue de 240 mg prednisolona/Kg de peso corporal.

En humanos, dosis de hasta 200mg de prednisona son bien toleradas. En ciertas indicaciones (ej. formas específicas de shock, shock pulmonar o para la inmunosupresión tras el trasplante de órganos) se recomiendan dosis de hasta 3000 mg de prednisolona.

#### *Toxicidad crónica:*

Tras varias semanas de administración a cobayas de 0,5 a 5 mg/Kg de peso y de 4mg/Kg de peso en perros, se han descrito efectos histotóxicos como necrosis muscular.

En ratas, tras la administración diaria de prednisolona (33 mg/Kg de peso) por vía intraperitoneal durante 7 a 14 días, se observaron alteraciones en los islotes de Langerhans. En conejos se indujo daño hepático con una dosis diaria de 2 a 3 mg/Kg de peso durante 2 a 4 semanas.

#### *Potencial mutagénico y teratogénico:*

Los efectos mutagénicos de la prednisolona y de la prednisona no han sido suficientemente investigados, aunque existen informes preliminares que parecen indicar efecto mutagénico.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales en los que se haya investigado el efecto teratogénico.

#### *Toxicidad en la reproducción:*

En experimentos realizados en ratones, hamsters y conejos, la prednisolona causó paladar hendido. La administración parenteral en ratas mostró una leve anomalía en cráneo, mandíbula y lengua. Se observaron igualmente trastornos del crecimiento intrauterino.



<i>DEXAURP</i>	CÓDIGO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS PROTOCOLO DEXAURP

**Ensayo clínico piloto, aleatorizado, controlado del uso  
de dexametasona frente a un ciclo de  
prednisolona/prednisona en las crisis asmáticas en  
niños en un servicio de urgencias de pediatría**

<b>CÓDIGO PACIENTE:</b>				
-------------------------	--	--	--	--

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR		

DEXAURP	CÓDIGO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

## INSTRUCCIONES GENERALES PARA EL INVESTIGADOR

Cuando complete este CRD, por favor:

- Al escribir horas utilice siempre el formato de 24 horas (19:00 en lugar de 7 pm).
- Use el formato de la fecha indicado:

Fecha de nacimiento

1	2
D	D

F	E	B
M	M	M

2	0	1	0
A	A	A	A

Si un dato histórico o parte de éste es imposible de obtener, por favor, tache la casilla correspondiente.

Fecha de diagnóstico

<del> </del>	<del> </del>
<del>D</del>	<del>D</del>

<del> </del>	<del> </del>	<del> </del>
<del>M</del>	<del>M</del>	<del>M</del>

1	9	9	7
A	A	A	A

Si es imposible obtener alguna información, por favor, indique la razón por la cual dicha información no está disponible.

- Señale con una palomita o cruz las casillas cerradas.
- Escriba en los campos abiertos.

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR		

## VISITA BASAL

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN (Marque SÍ o NO)

(Si marca NO en cualquier respuesta el paciente será excluido del estudio)

	SI	NO
Niños ingresados en el SUP de edades entre 1 y 16 años.		
Con diagnóstico de crisis asmática: todo niño con síntomas respiratorios (tos, dificultad respiratoria, taquipnea) atribuidos a broncoespasmo (sibilancias, espiración alargada, hipoventilación, etc...), sin tener en cuenta el posible desencadenante (infección, ácaros, pólenes, etc...) ni la existencia o no de episodios previos.		
Niños que tras tratamiento inicial con salbutamol (1 dosis) no presentan mejoría clínica y precisan tratamiento con corticoides sistémicos.		
Se ha informado al paciente y sus padres/tutores, se les ha dado el tiempo suficiente y la oportunidad para considerar su participación y han otorgado su consentimiento.		
El sujeto (cuando se considere maduro para ello) y/o sus padres/tutores está dispuestos y son capaces de cumplir todos los requisitos del estudio.		

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (Marque SÍ o NO)

(Si marca SI en cualquier respuesta el paciente será excluido del estudio)

	SI	NO
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de las medicaciones del estudio.		
Los pacientes con otra patología de la vía aérea que no definamos como asma.		
Pacientes con patologías concomitantes que hagan aconsejable su tratamiento hospitalario.		
Pacientes que requieran estabilización avanzada de la vía aérea.		
Cualquier problema de tipo cultural, social, enfermedad o problema de cualquier tipo que haga presuponer la posible inexistencia de colaboración por parte del paciente y/o sus representantes legales.		
Pacientes y/o tutores/padres que no firmen el consentimiento informado.		
Uso de corticoides por cualquier vía en el mes previo a la inclusión.		

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

**FECHA DE LA VISITA**

D	D

M	M	M

A	A	A	A

**HORA DE INGRESO EN LA URGENCIA:** \_\_ : \_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El paciente fue informado oralmente sobre los objetivos, métodos y riesgos potenciales de la investigación clínica y ha dado su consentimiento para participar en el estudio *DEXAURP*

**FECHA DEL CONSENTIMIENTO**

D	D

M	M	M

A	A	A	A

**Grupo asignado, tras la aleatorización:**

Grupo A (Experimental)

Grupo B (Control)

DEXAURP	CÓDIGO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

## 1.- ANTECEDENTES DEMOGRAFICOS:

FECHA DE NACIMIENTO    

D	D

M	M	M

A	A	A	A

SEXO     Hombre     Mujer

PESO    

--	--

, 

--	--

 Kg

## 2.- ANTECEDENTES PERSONALES:

(marcar todo lo que proceda)

No	
Asma	
Alergias	
Dermatitis atópica	
Rinitis	
Otros *	

\*Especifique cuál/es: \_\_\_\_\_

### SI ES ASMÁTICO CONOCIDO:

¿Toma tratamiento de base?	Si		No	
----------------------------	----	--	----	--

En caso afirmativo rellenar la siguiente tabla:

<u>Medicación</u>	<u>Dosis</u> (especificar en unidades la dosis; ejem: 30 mg / puls / ...)	<u>Frecuencia</u> (número de dosis diarias o a demanda)	<u>Vía de administración</u> (oral, MDI, nebulizado, polvo seco, ...)
Salbutamol			
Terbutalina			
Formeterol			
Salmeterol			
Ipratropio			
Budesonida			
Fluticasona			
Cromoglicato			
Montelukast			
Otros (especificar)			

DEXAURP	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR		

**ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA Y CONTROL DE SÍNTOMAS EN LOS TRES MESES PREVIOS:**

**CUESTIONARIO CONTROL DE LOS SÍNTOMAS**

Síntomas/signos de asma del paciente

Tos

Sibilancias

Ruido de secreciones

Dificultad respiratoria

Dolor torácico

Respiración rápida

Plense en las últimos 2-6 semanas:

¿Cuál es la frecuencia de estos síntomas cuando su hijo se encuentra mejor o no presenta una crisis de asma?

	Nunca	Una o dos veces al mes	Una o dos veces a la semana	Tres a seis veces a la semana	Todos los días	Más de una vez al día
Síntomas de asma corriendo o con deporte						
Síntomas de asma mientras duerme por la noche						
Necesidad de salbutamol/terbasmin inhalado para los síntomas de asma						
Síntomas de asma sentado tranquilo						
Síntomas de asma con actividad leve (riendo, llorando o subiendo escaleras)						
Síntomas de asma al levantarse por la mañana						

**CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA**

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	A veces	Pocas veces	Nunca
Se fatiga					
Ha tenido dificultad para respirar con el ejercicio (p. ej correr)					
Tiene tos nocturna					
Se despierta con sibilancias o tos					
No sale a la calle por los síntomas					
Ha faltado al colegio por los síntomas					
Los síntomas han interferido con su vida					
Los síntomas han limitado sus actividades					

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR		

**TRATAMIENTO PREHOSPITALARIO en el episodio actual:**

**Broncodilatadores:**

¿Broncodilatador en las últimas 24 horas?	Si		No	
---	----	--	----	--

En caso afirmativo rellenar siguiente tabla:

<b><u>Medicación</u></b>	<b><u>Dosis</u></b> (cantidad y unidad administradas; ejem: 30 mg / puls / ...)	<b><u>Frecuencia</u></b> (número total de dosis administradas en 24 h)	<b><u>Vía de administración</u></b> ( vía oral, MDI, nebulizado, iv, polvo seco,...)	<b><u>Última dosis</u></b> (horas hasta su ingreso en urgencias de la última dosis)
Salbutamol				
Terbutalina				
Formeterol				
Salmeterol				
Otro(especificar)				

DEXAURP	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR			

## LLEGADA AL SUP

TODOS ESTOS DATOS SON AL INGRESO EN EL SUP

### 1.- TRIAJE AL INGRESO EN EL SUP:

I	
II	
III	
IV	
V	

### 2.- TRIANGULO DE EVALUACION PEDIATRICA:

Estable		
Inestable	Apariencia	
	Respiratorio	
	Circulación	

### 3.- VALORACIÓN DE GRAVEDAD CLÍNICA:

Del grado dificultad respiratoria al INGRESO EN LA URGENCIA

Pulmonary Score	<i>puntos</i>
Saturación de oxígeno	%
Frecuencia respiratoria	<i>rpm</i>
Frecuencia cardiaca	<i>lpm</i>
EtCO <sub>2</sub>	<i>mmHg</i>

### 4.- TRATAMIENTO INICIAL

#### ✓ OXIGENOTERAPIA:

¿El niño requiere oxigenoterapia?	Si		No	
-----------------------------------	----	--	----	--

En el caso de que la respuesta sea SI, marcar el tipo de oxigenoterapia recibida en el SUP al INGRESO EN LA URGENCIA

		<b>l/min</b>	<b>%</b>
<b>Gafas nasales</b>			
<b>Ventimask</b>			
<b>Mascarilla reservorio</b>			

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR		

✓ **NECESIDAD DE TRATAMIENTO COADYUVANTE:**

¿El niño requiere tratamiento coadyuvante?	Si		No	
--	----	--	----	--

En el caso de que la respuesta sea SI, marcar el tipo de tratamiento coadyuvante recibido en el SUP DURANTE SU ESTACIA EN LA URGENCIA HASTA EL ALTA al: área de observación, a domicilio o ingreso hospitalario.

Medicación	Vía administración (nebulizado/ cámara, iv, oral...)	Dosis (cantidad y unidad administradas; ejem: 30 mg/puls/...)	Frecuencia (poner el número total de dosis recibidas en este periodo)
Salbutamol			
Bromuro ipratropio			
Sulfato de magnesio			
Corticoides (orales):			
Corticoides (parenterales)			

✓ **ANTIBIOTERAPIA:** necesidades de antibioterapia en el episodio actual:

¿El niño requiere tratamiento antibiótico?	Si		No	
--	----	--	----	--

En el caso de que la respuesta sea SI, marcar el tipo de tratamiento antibiótico recibido en el SUP DURANTE SU ESTACIA EN LA URGENCIA HASTA EL ALTA al: área de observación, a domicilio o ingreso hospitalario.

<b>Principio activo</b>	
<b>Vía administración</b> (iv, oral, im, ...)	
<b>Dosis</b> (la dosis total y su unidad de antibiótico administrada)	

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR		

**5.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:**

¿Se le ha realizado gasometría arterial?	Si		No	
--	----	--	----	--

pH: \_\_\_\_\_ pCO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ mmHg

pO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ mmHg HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: \_\_\_\_\_ mmol/L

¿Se le ha realizado radiografía de tórax?	Si		No	
---	----	--	----	--

¿Se le ha realizado otra prueba complementaria?	Si		No	
---	----	--	----	--

Especificar: \_\_\_\_\_

DEXAURP	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR			

## ACTUACIÓN TRAS EL INICIO DE LA TERAPIA

ESTOS DATOS SE DEBEN RECOGER SI EL NIÑO INGRESA EN EL ÁREA DE OBSERVACIÓN DEL SUP

Se recogerán por lo tanto los datos durante su estancia en esta área

**NO APLICA**

### 1.- Puntuación Clínica:

A su ingreso en el área de observación del SUP

Pulmonary Score	<i>puntos</i>
Saturación de oxígeno	<i>%</i>
Frecuencia respiratoria	<i>rpm</i>
Frecuencia cardiaca	<i>lpm</i>

### 2.- EVOLUCIÓN:

FECHA DE ALTA EN LA URGENCIA    

D	D

M	M	M

A	A	A	A

HORA DE TRASLADO AL ÁREA DE OBSERVACIÓN EN LA URGENCIA: \_\_\_ : \_\_\_

HORA DE ALTA EN LA URGENCIA: \_\_\_ : \_\_\_

INGRESO EN UCIP:    sí     NO

INGRESO EN PLANTA:    sí     NO

Diagnóstico al alta del SUP:

ASMA/SIBILANCIAS/BRONCOESPASMO	
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	
NEUMONÍA	
*OTROS	

\*Especificar: \_\_\_\_\_

<b>DEXAURP</b>	<b>CÓDIGO DE PACIENTE</b>				<b>INICIALES INVESTIGADOR</b>		

### 3.- VALORACIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA AL ALTA:

Recoger estos datos de valoración clínica en el MOMENTO DEL ALTA DE LA URGENCIA

<b>Pulmonary Score</b>	<i>puntos</i>
<b>Saturación de oxígeno</b>	<i>%</i>
<b>Frecuencia respiratoria</b>	<i>rpm</i>
<b>Frecuencia cardiaca</b>	<i>lpm</i>

Descripción de los CRITERIOS DE INGRESO en las diferentes unidades a modo de recordatorio:

1.- Los criterios de ingreso en la Unidad de Observación son:

Tras 3 tandas de  $\beta_2$ , bromuro de ipratropio y corticoide: SaO<sub>2</sub> <93%, PS ≥ 3

2.- Los criterios de ingreso en planta de hospitalización son:

Escasa respuesta clínica a los inhaladores, con PS ≥ 3 e hipoventilación tras 18-24 horas de tratamiento.

Persistencia de necesidades de oxígeno tras 18-24 horas de tratamiento.

3.- Los criterios de ingreso en la UCIP son:

SaO<sub>2</sub> ≤ 90% con mascarilla reservorio

Mala respuesta a broncodilatadores, expresada por ausencia o mínima mejoría de los síntomas respiratorios tras su administración y/o necesidad de salbutamol nebulizado con una frecuencia inferior a la hora durante más de 4-6 horas

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR		

### TRATAMIENTO RECIBIDO DURANTE EL INGRESO

ESTOS DATOS SE DEBEN RECOGER SI EL NIÑO INGRESA EN EL HOSPITAL (UCIP/PLANTA)

**NO APLICA**

Medicación	Vía administración (nebulizado/ cámara, iv, oral...)	Dosis (cantidad y unidad administradas; ejem: 30 mg / puls / ...)	Frecuencia (poner el número total de dosis recibidas en este periodo)
Salbutamol			
Salbutamol			
Salbutamol			
Bromuro ipratropio			
Bromuro ipratropio			
Sulfato de magnesio			
Corticoides (orales)			
Corticoides (orales)			
Corticoides (orales)			
Corticoides (parenterales)			
Corticoides (parenterales)			
Corticoides (parenterales)			
Sulfato de magnesio			
Sulfato de magnesio			

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

### OXIGENOTERAPIA:

¿El niño ha requerido oxigenoterapia?	Si		No	
---------------------------------------	----	--	----	--

En el caso de que la respuesta sea SI, marcar el tipo de oxigenoterapia recibida en el INGRESO

	UCIP/PLANTA	l/min	%	Duración (especificar horas o días)
<b>Gafas nasales</b>				
<b>Gafas nasales</b>				
<b>Ventimask</b>				
<b>Ventimask</b>				
<b>Mascarilla reservorio</b>				
<b>OAF</b>				

¿El niño ha requerido tratamiento antibiótico?	Si		No	
--	----	--	----	--

En el caso de que la respuesta sea SI, marcar el tipo de tratamiento antibiótico recibido DURANTE EL INGRESO

<b>Principio activo</b>	
<b>Vía administración</b> (iv, oral, im, ...)	
<b>Dosis</b> (la dosis total y su unidad de antibiótico administrada)	
<b>Principio activo</b>	
<b>Vía administración</b> (iv, oral, im, ...)	
<b>Dosis</b> (la dosis total y su unidad de antibiótico administrada)	

<b>DEXAURP</b>	<b>CÓDIGO DE PACIENTE</b>			<b>INICIALES INVESTIGADOR</b>		

**Diagnóstico al alta hospitalaria:**

<b>ASMA/SIBILANCIAS/BRONCOESPASMO</b>	
<b>INSUFICIENCIA RESPIRATORIA</b>	
<b>NEUMONÍA</b>	
<b>*OTROS</b>	

\*Especificar: \_\_\_\_\_

**FECHA DE ALTA DEL HOSPITAL**

<b>D</b>	<b>D</b>

<b>M</b>	<b>M</b>	<b>M</b>

<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR		

## A LOS 7 DÍAS TRAS ALTA:

### 1.- CUESTIONARIO CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

Síntomas/signos de asma del paciente

Tos

Sibilancias

Ruido de secreciones

Dificultad respiratoria

Dolor torácico

Respiración rápida

Piense en la última semana:

¿Cuál es la frecuencia de estos síntomas cuando su hijo se encuentra mejor o no presenta una crisis de asma?

	Nunca	Una o dos veces a la semana	Tres a seis veces a la semana	Todos los días	Más de una vez al día
Síntomas de asma corriendo o con deporte					
Síntomas de asma mientras duerme por la noche					
Necesidad de salbutamol/terbasmin inhalado para los síntomas de asma					
Síntomas de asma sentado tranquilo					
Síntomas de asma con actividad leve(riendo, llorando o subiendo escaleras)					
Síntomas de asma al levantarse por la mañana					

### 2.- CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	A veces	Pocas veces	Nunca
Se fatiga					
Ha tenido dificultad para respirar con el ejercicio (p. ej correr)					
Tiene tos nocturna					
Se despierta con sibilancias o tos					
No sale a la calle por los síntomas					
Ha faltado al colegio por los síntomas					
Los síntomas han interferido con su vida					
Los síntomas han limitado sus actividades					

DEXAURP	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR		

### 3.- EVOLUCIÓN:

- Necesidad de reconsulta por el mismo episodio:    sí             NO

    Tiempo transcurrido hasta la reconsulta:

        \_\_\_\_\_ horas      o      \_\_\_\_\_ días

- El paciente ha requerido seguimiento por su pediatra o neumólogo:

        sí             NO

    Número de consultas: \_\_\_\_\_

- El paciente ha presentado vómitos:    sí             NO

- Ha tomado toda la medicación pautaada:    sí             NO

    En caso de responder **NO** a la pregunta anterior:

        - Cuantas dosis **NO HA TOMADO**: \_\_\_\_\_

        - Motivo:

Vómitos	
Olvido	
Otros*	

    \*Especificar: \_\_\_\_\_

- Dias de absentismo escolar (niño): \_\_\_\_\_

- Dias de absentismo laboral (padre / madre / tutor legal): \_\_\_\_\_

DEXAURP	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR		

#### 4.- ENCUESTA DE SATISFACCIÓN A LOS PADRES/TUTORES LEGALES

En el manejo de asma, tradicionalmente, al darle el alta al domicilio, se prescribe 5 días (10 dosis) de corticoide oral. Queremos saber su opinión sobre un nuevo tratamiento de 2 días duración con la misma efectividad que el tratamiento convencional.

	Totalmente desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
En crisis de asma previas, ¿se le ha olvidado administrar alguna dosis del corticoide durante el tratamiento?					
Si su hijo ha tenido crisis de asma previas, ¿ha faltado al trabajo por administrar el tratamiento a su hijo?					
En crisis de asma previas, ¿ha faltado su hijo al colegio por administrar el tratamiento a su hijo?					
En crisis de asma previas, ¿Le han administrado a su hijo la medicación en el colegio?					
Si su hijo tiene una crisis de asma en el futuro, ¿preferiría usted el tratamiento de 2 días?					

DEXAURP	CÓDIGO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

## A LOS 15 DÍAS:

### 1.- EVOLUCIÓN:

- Necesidad de reconsulta por el mismo episodio:    sí             NO

Tiempo transcurrido hasta la reconsulta:

\_\_\_\_\_ horas    o    \_\_\_\_\_ días

- El paciente ha requerido seguimiento por su pediatra o neumólogo:

         sí             NO

Número de consultas: \_\_\_\_\_

- Días de absentismo escolar (niño): \_\_\_\_\_

- Días de absentismo laboral (padre / madre / tutor legal): \_\_\_\_\_

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE	INICIALES INVESTIGADOR

### ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Descripción	Fecha Inicio (dd/mm/aaaa)	Fecha Fin (a) (dd/mm/aaaa)	¿Grave? (b)	Criterio Gravedad (c)	Intensidad (d)	Relación con Tto Ensayo (e)	Resolución (f)

- (a) FECHA FIN: Si el acontecimiento continúa, indique "Continúa".
- (b) GRAVE: Indique: 1-Sí; 2-No. Recuerde que si indica "Sí" deberá completar el "Formulario de Acontecimientos Adversos Graves".
- (c) CRITERIO GRAVEDAD: Si ha marcado "Sí" en 'Gravedad', complete esta columna escogiendo:  
 1-Muerte; 2-Amenazante para vida; 3-Requiere/prolonga hospitalización; 4-Invalidez/Incapacidad permanente o importante; 5-Otros criterios.
- (d) INTENSIDAD: Escoja: 1-Leve; 2-Moderada; 3-Severa.
- (e) RELACIÓN: Escoja: 1-No relacionada; 2-Condición improbable; 3-Posible; 4-Probable; 5-Definitiva.
- (f) RESOLUCIÓN: Escoja: 1-Resuelto; 2-Resuelto con secuelas; 3-En recuperación; 4-No recuperado; 5-Desconocido.

<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE		INICIALES INVESTIGADOR	

**MEDICACIÓN CONCOMITANTE**

Medicación (principio activo)	Dosis	Unidades	Pauta	Vía	Indicación	Fecha Inicio (dd/mm/aaaa)	Fecha Fin (*) (dd/mm/aaaa)

(\*) FECHA FIN: Si el paciente continúa tomando la medicación, indique "Continúa"



<b>DEXAURP</b>	CÓDIGO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR			

### HOJA DE FINALIZACIÓN

FECHA TERMINACIÓN

D	D	M	M	M	A	A	A

Última toma de la medicación del estudio.

D	D	M	M	M	A	A	A

**Todo el estudio completado.**

**Retirada por acontecimientos adversos (detalles en Acontecimientos Adversos).**

**Muerte.**

**Retirada debido a otras razones médicas.**

Por favor, especificar: \_\_\_\_\_

**Retirada debido a razones no médicas.**

Por favor, especificar: \_\_\_\_\_

El tratamiento del paciente se ha realizado bajo mi supervisión según el protocolo. Las afirmaciones y datos de este cuaderno de recogida de datos están completos y correctos en función de mi conocimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

## ANEXO\_\_\_\_\_

### HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

*Título del estudio: ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ALEATORIZADO, CONTROLADO DEL USO DE DEXAMETASONA FRENTE A UN CICLO DE PREDNISOLONA/PREDNISONA EN LAS CRISIS ASMÁTICAS EN NIÑOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA*

**Nombre de la Investigadora principal:**

Natalia Paniagua Calzón  
Médico Adjunta del Servicio de Urgencias de Pediatría

**CODIGO:** DEXAURP

**PROMOTOR:** Francisco Javier Benito Fernández

**Nº EudraCT:** 2013-003145-42

**Centro del Investigador:** Hospital Universitario Cruces

**Dirección:** Plaza de Cruces s/n; 48903 Barakaldo, Bizkaia

**Número(s) de teléfono:** 94600.64.63

**Estimado/a Sr./Sra.**

Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no quiere que su hijo participe en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención. Tómese el tiempo necesario para realizar tantas preguntas como desee. Nosotros le explicaremos cualquier palabra que no entienda y le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

**INTRODUCCIÓN**

El asma es la principal enfermedad crónica de la infancia con una prevalencia de alrededor del 5-15% en los países occidentales y es uno de los principales motivos de consulta en nuestro Servicio de Urgencias de Pediatría (SUP). Es una causa importante de morbilidad en niños y supone alrededor de un 5% de los episodios atendidos, siendo la urgencia médica real más frecuente. Anualmente, en nuestro SUP, se atienden más de 3.000 pacientes con una reagudización asmática.

Actualmente, para el control de una crisis de asma existen 2 importantes pilares: el tratamiento broncodilatador y el tratamiento con corticoides. Los broncodilatadores como el salbutamol relajan la musculatura bronquial al activar los receptores beta2. Los corticoides como la prednisolona/prednisona reducen la inflamación de las vías respiratorias frenando la migración de los leucocitos polimorfonucleares y disminuyendo la permeabilidad capilar.

El tratamiento con corticoides en el domicilio es efectivo, si la adherencia al tratamiento es correcta. Varios estudios muestran que los corticoides han demostrado disminuir la inflamación de las vías aéreas, la necesidad de tratamiento broncodilatador, reducen las recaídas, disminuyen la tasa de hospitalización y el número de visitas a urgencias. La adherencia al tratamiento al alta en niños con asma es muy importante. Algunos de los factores de riesgo para la baja adherencia incluyen un tratamiento prolongado, factores socioeconómicos, infravaloración de la gravedad de los síntomas y preocupación por efectos secundarios de los medicamentos.

En nuestro SUP al alta domiciliaria de un paciente con crisis de asma se prescribe prednisona/prednisolona oral durante 5 días dividido en 2 dosis, es decir un total de 10 dosis. Sin embargo, recientemente se han realizado estudios comparando prednisona/prednisolona durante 5 días con dexametasona en una o dos dosis.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO**

El objetivo de nuestro estudio es determinar si la administración de 2 dosis de dexametasona oral es más efectivo o tan efectivo como la administración de 5 días de prednisolona/prednisona oral en la mejoría de los síntomas de asma y valorar la seguridad y tolerancia del tratamiento administrado en nuestro contexto.

### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Si acepta que su hijo participe en el estudio, se le incluirá por azar (por un mecanismo similar al lanzamiento de una moneda) en uno de los dos grupos de tratamiento. La probabilidad de que a su hijo se le incluya en uno u otro grupo es del 50%. En el primer grupo de tratamiento los niños recibirán 2 dosis de dexametasona oral (la dexametasona se administra en suspensión oral, la primera dosis se administrará durante su estancia en el servicio de urgencias de pediatría). En el segundo grupo los niños recibirán la terapia convencional usada en nuestra Unidad hasta la fecha (5 días de prednisolona/prednisona oral). En todos los niños durante la estancia en el servicio de urgencias se vigilará de forma continua (por el médico y enfermera al cargo del niño) si se produce un empeoramiento de la dificultad respiratoria (aumentan los síntomas de la crisis asmática o empeoran los signos de la enfermedad, como la saturación de oxígeno) y los posibles efectos secundarios tomando las medidas oportunas que se requiera en cada momento. En todos los niños se aplicará el protocolo de manejo habitual adyuvante de nuestro servicio de urgencias para el manejo del asma, independientemente de que el niño haya sido asignado a uno u otro tratamiento con corticoides. A todos los padres/tutores, una vez determinada el alta a su domicilio, se les dará un informe con las pautas de tratamiento y recomendaciones necesarias para la curación de su proceso asmático. A su vez se les realizará un seguimiento telefónico a los 7 y 15 días del alta hospitalaria, de cara a realizar una valoración del estado de los síntomas del niño, la adecuación del tratamiento y la satisfacción de los padres al respecto.

### **RIESGOS O INCONVENIENTES RAZONABLEMENTE PREVISIBLES**

La dexametasona es una medicación ampliamente conocida en pediatría, ya que desde hace varios años se utiliza en el tratamiento de laringitis y de meningitis bacteriana. Tanto la dexametasona como la prednisolona/prednisona son corticoides, aunque la dexametasona es más potente que esta última. En las pautas cortas que utilizamos para el tratamiento de la crisis de asma no suelen aparecer efectos secundarios como la alteraciones hormonales, ni el retraso en el crecimiento, que están asociados a tratamientos prolongados con corticoides. En general el efecto secundario más frecuente es la aparición de vómitos y está asociado a la prednisolona. Los posibles riesgos de la utilización de la dexametasona son que aparezca una reacción alérgica a los componentes de la suspensión. Pero en general las precauciones y las contraindicaciones son las mismas que para el uso de la prednisolona/prednisona.

### **POSIBLES BENEFICIOS**

Es posible que su hijo no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. La participación de los pacientes en este estudio puede conllevar el beneficio de recibir una pauta de tratamiento igual de efectiva que la tradicional, pero de menor duración, más cómoda de administrar y con menor aparición de efectos secundarios. También es posible que en su hijo exista una evolución mejor de su ataque de asma y disminuya el número de días necesarios para su recuperación total y vuelta a su actividad diaria normal.

### **PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO - RETIRADA**

La participación de su hijo en este estudio es totalmente voluntaria y el rechazo a participar no le causará ningún perjuicio. Su hijo va a recibir los mismos cuidados y vigilancia participe o no en el estudio. Usted puede decidir retirar a su hijo del estudio en cualquier momento sin necesidad de explicar la razón.

La participación en este estudio es totalmente confidencial y no afectará a ningún cuidado médico de su hijo.

### **CONFIDENCIALIDAD**

La información de este estudio será analizada por los médicos investigadores. Los datos de su hijo recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo los médicos investigadores podrán relacionar dichos datos con su hijo y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad de su hijo no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y en congresos y/o publicaciones médicas.

El acceso a su información personal quedará restringido a los investigadores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el investigador principal, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición, dirigiéndose al investigador en cualquier momento del estudio.

#### **ESTUDIOS CLÍNICOS EN MENORES DE EDAD**

Le informamos que si su hijo tiene más de 12 años de edad, se le va a entregar a él mismo una hoja de información y consentimiento informado adaptados a su capacidad de entendimiento y deberá firmarlos. Además, de acuerdo a la legislación vigente, el promotor del estudio ha puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal que se van a incluir menores de edad en el mismo.

#### **COBERTURA DE SEGURO**

Tal y como se refleja en el Real decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos la realización del ensayo cuenta con la preceptiva cobertura de la póliza de Seguro para ensayos clínicos contratada por la Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV).

Dicha póliza de seguros proporciona a los pacientes participantes cobertura adecuada en caso de perjuicios derivados del tratamiento en los términos que la ley establece (certificado de póliza de seguro Nº 00000051349025 expedido por la compañía de seguros ZURICH INSURANCE PLC.

#### **INFORMACIÓN**

El presente estudio clínico y Consentimiento Informado han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de Cruces de Bizkaia. El Comité Ético de Investigación Clínica está compuesto por un grupo de científicos y no científicos que supervisan la investigación que involucra a seres humanos, siguiendo las normas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las normas y documentos nacionales e internacionales de protección de las personas que participan en investigación.

El ensayo clínico se realizará según el Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos, la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Muchas Gracias.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL REPRESENTANTE LEGAL**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:**

***ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ALEATORIZADO, CONTROLADO DEL USO DE DEXAMETASONA FRENTE A UN CICLO DE PREDNISOLONA/PREDNISONA EN LAS CRISIS ASMÁTICAS EN NIÑOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA***

Yo \_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos del representante legal del paciente)

Como madre, padre o responsable legal del paciente

\_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos del paciente)

He leído las hojas de información que se me han entregado.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por \_\_\_\_\_  
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria.  
Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo participe en el ensayo

\_\_\_\_\_  
Fecha                      Nombre y apellidos del responsable legal del participante                      Firma del representante

\_\_\_\_\_  
Fecha                      Nombre y apellidos del investigador                      Firma del investigador

## HOJA DE INFORMACIÓN-ASENTIMIENTO 6-11 AÑOS

*Título del estudio:* "ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ALEATORIZADO, CONTROLADO DEL USO DE DEXAMETASONA FRENTE A UN CICLO DE PREDNISOLONA/PREDNISONA EN LAS CRISIS ASMÁTICAS EN NIÑOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA"

### ***¿Por qué queremos hablar contigo?***

"Queremos informarte sobre un estudio que incluye a niños/as como tú. Nos gustaría saber si tú también quieres formar parte de este estudio."

### ***¿Por qué estamos realizando este estudio?***

"Cuando tu vienes al hospital malito porque no puedes respirar, en el hospital se te pone un tratamiento con el cual empiezas a respirar mejor y normalmente en unas horas te puedes ir a tu casa con tratamiento para unos días y cuando ya estás bien del todo puedes volver al colegio y hacer tu vida normal.

Para que termines de curarte en tu casa el tratamiento que se da en este momento duran 5 días y hay que tomarlo a la mañana y a la noche. Existe un tratamiento nuevo que solo hay que tomarlo un día en casa y solo una vez al día. Este tratamiento es más potente, parece que cura igual de bien en menos tiempo y produce menos vómitos.

Lo que queremos ver es si efectivamente este tratamiento puede curar antes, para poder ir antes al colegio y hacer tu vida normal."

### ***¿Qué cosas buenas y malas pueden sucederte si tomas parte en el estudio?***

"Esperamos que aquellos niños a los que se les de este nuevo tratamiento se curen en menos días, tengan menos vómitos por la medicación, puedan ir antes al colegio y no tengan que volver al hospital o ir al pediatra del ambulatorio para que le vuelvan a explorar. Este nuevo tratamiento no tiene ninguna cosa mala que se conozca, en comparación con el tratamiento antiguo."

### ***¿Tienes que formar parte del estudio?***

"No, no tienes. Nadie se enfadará ni se disgustará contigo si no deseas participar. Simplemente tienes que decirnos que no quieres participar en el estudio.

Para que tu participes en el estudio tus padres también tienen que estar de acuerdo."

***¿Tienes alguna pregunta?***

“Puedes hacer tus preguntas en cualquier momento. Puedes preguntar ahora. Puedes preguntar más tarde. Puedes hablar conmigo o con cualquier otro médico o con tus padres, en cualquier momento durante el estudio.”

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO – MENOR DE 12 A 14 años**

**Título del estudio: "ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ALEATORIZADO, CONTROLADO DEL USO DE DEXAMETASONA FRENTE A UN CICLO DE PREDNISOLONA/PREDNISONA EN LAS CRISIS ASMÁTICAS EN NIÑOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA"**

### **¿Quiénes somos?**

"Mi nombre es \_\_\_\_\_ y soy pediatra en el Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital de Cruces."

Número de teléfono: 94.60064.63

### ***¿Por qué queremos hablar contigo?***

"Queremos informarte sobre un estudio que incluye a niños/as como tú. Nos gustaría saber si tú también quieres formar parte de este estudio."

### ***¿Por qué estamos realizando este estudio?***

"En los últimos años se han realizado varios estudios, la mayoría en Estados Unidos, que demuestran que el tratamiento con dexametasona, frente al tratamiento habitual, prednisolona/prednisona, en niños con crisis asmática como tu, es igual de efectivo. La prednisolona/prednisona es un corticoide con un efecto de duración de entre 12-36 horas, y por esto es necesaria su administración diaria en dos dosis. La dexametasona es un corticoide con un efecto de duración de 36-72 horas y es 5-6 veces más potente que la prednisolona. Aunque hay diferentes formas para tomar estos tratamientos, en todos los estudios se ha visto que la dexametasona es igual de efectiva que la prednisolona/prednisona en el tratamiento de la crisis de asma en niños mayores de 2 años como tu."

### ***¿Qué cosas buenas y malas pueden sucederte si tomas parte en el estudio?***

"Es posible que no obtengas ningún beneficio para tu salud por participar en este estudio. También es posible que exista una evolución mejor de tu ataque de asma y ello disminuya las posibilidades de tener que volver al hospital para que te atiendan de nuevo o tener que ir a tu pediatra del ambulatorio. También es posible que con este tratamiento te recuperes antes y puedas hacer antes tu vida normal.

La participación en este estudio puede ayudar a conocer si el tratamiento con dexametasona es eficaz para disminuir el número de síntomas a los 7 días del inicio de la crisis."

***¿Tienes que formar parte del estudio? ¿Qué sucede con tus datos?***

“La participación en este estudio es totalmente voluntaria y el rechazo a participar no te causará ningún perjuicio. Vas a recibir los mismos cuidados y vigilancia participes o no en el estudio. Puedes decidir retirarte del estudio en cualquier momento sin necesidad de explicar la razón.

La participación en este estudio es totalmente confidencial y no afectará a ningún cuidado médico. Tus padres/tutores legales también tienen que dar su consentimiento para que tú participes en el estudio.

La información de este estudio será analizada por los médicos investigadores. Tus datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo los médicos investigadores podrán relacionar dichos datos contigo y con tu historia clínica. Por lo tanto, tu identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y en congresos y/o publicaciones médicas.”

***¿En que consiste tu participación?***

“Si decides participar en el estudio, el médico que te informa y te va a tratar de tu crisis asmática, te incluirá en uno de los dos tratamientos que queremos estudiar. Durante tu estancia en la urgencia se te pondrán todos los tratamientos necesarios para curar tu crisis y una vez se decida que puedes irte a casa, se te mandará con un informe que se les dará a tus padres que detalla como tienes que seguir tu tratamiento en casa.

A los 7 y 15 días se les llamará a tus padres para preguntar: que tal estas de tu crisis asmática, si has tenido que ir de nuevo al médico, como estas tomando la medicación, si te ha sentado mal o no, si has vuelto al colegio y si están contentos con tu tratamiento.

Durante tu participación en el estudio, si mantienes relaciones sexuales, tienes que utilizar algún método anticonceptivo.”

***¿Tienes alguna pregunta?***

“Puedes hacer tus preguntas en cualquier momento. Puedes preguntar ahora. Puedes preguntar más tarde. Puedes hablar conmigo o con cualquier otro médico en cualquier momento durante el estudio. Además, puedes hablar con tus padres o tutor legal y preguntarles sobre el estudio ya que tu médico también les habrá explicado el estudio en detalle.”

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO  
DEL PACIENTE MENOR DE 12 A 16 AÑOS**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:**

ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ALEATORIZADO, CONTROLADO DEL USO DE DEXAMETASONA FRENTE A UN CICLO DE PREDNISOLONA/PREDNISONA EN LAS CRISIS ASMÁTICAS EN NIÑOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA

Yo \_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos del paciente)

He leído las hojas de información que se me han entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por \_\_\_\_\_  
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

    Cuando quiera

    Sin tener que dar explicaciones

    Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo.

_____ Fecha	_____ Nombre y apellidos del participante	_____ Firma del paciente
----------------	--	-----------------------------

_____ Fecha	_____ Nombre y apellidos del investigador	_____ Firma del investigador
----------------	--	---------------------------------